

ילדים

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא רפואת ילדים | אוגוסט-אוקטובר 2008 | גיליון מס' 7

A Publication of The MEDICAL Group

הסיבוכים הנגרמים
כתוצאה מהפרעות
נשימה בשינה

חסר חיסוני ראשוני מולד

המלצות עדכניות להזנת
תינוקות לאחר הלידה

רגליים עקומות: האם יש
הצורך בהתערבות?

דבר העורך



קוראים יקרים,

בתחילת חודש ספטמבר יתקיים כנס בנושא מחלת SMA, המארגן על ידי עמותת הורים לילדים החולים במחלה זו. ד"ר הודה מוצפי ראינה את פרופ' ג'ון באך מבי"ח האוניברסיטאי בניוארק, אשר יאיר את עינינו בכנס, בנוגע לשיקום נשימתי. לעתים, בעיות נשימתיות אינן באות לידי ביטוי במהלך היום ומתבטאות ביום נשימה חסימתית בשינה. קראו על כך בכתבתו של ד"ר ארנון אליצור. נשאר בליה - ד"ר אמיר שינברג סוקר בעיות שינה התנהגותיות ופתרונות אפשריים להן.

שוק אנאפילקטי נגרם כתוצאה מממתן אנטיביוטיקה תוך ורידית, עקיצות דבורניים, חומרי ניגוד תוך ורידיים וחשיפה לחומרים אחרים. על התהליכים המולקולריים והסיבות הגורמים לשוק אנאפילקטי וכן על צורת הטיפול בו, כתב ד"ר יוסי רימר.

הקדשנו מספר מאמרים בגליון זה לכשלים במערכת החיסון: על מאפייני חסר חיסוני ראשוני מולד כתב ד"ר אילן דלאל ואילו ד"ר רו סומך, במאמרו "לצאת מהביעה", מתייחס למצב קיצוני בהרבה, של מחלת החסר החיסוני המשולב הקשה, המצריכה בידוד מוחלט של החולה. מנגד, התייחסנו גם להתמודדות הלא פשוטה של הרפואה המודרנית ביהומים: פרופ' אלה מנדלסון מפרטת בצורה נרחבת את האתגרים העומדים כיום בפנינו: התמודדות עם מחלות אשר הודברו לכאורה, גילוי נגיפים חדשים, תפוצה נרחבת של נגיפים מוכרים ועוד. ד"ר נתי קלר מעדכן על האנטיביוטיקות החדשות אשר הוכנסו לשימוש בשנים האחרונות.

ואם הזכרנו את ההתמודדות עם מחלות אשר הודברו לכאורה - ד"ר דרור בר-ניר כתב על מחלת החצבת, אשר מבצעת הופעה חוזרת מדי מספר שנים, למרות פיתוח החיסון היעיל כנגדה.

שאלה שמעסיקה לא מעט את ציבור האורטופדים היא האם לטפל בעיוות הגורם להליכה כשכפות הרגליים פונות כלפי פנים או לחכות, כמאמר הקלישהא, שהזמן יעשה את שלו ויתקן הכל. פרופ' אברהם גנאל מביע דעה נחרצת בנושא.

לסיום - אנו מגישים המלצות עדכניות להזנת תינוקות לאחר הלידה, בכתבה של פרופ' רם רייפן וד"ר רונית לובצקי ומפנים אתכם למאמרה של רחל לשם נמדר, המעלה על נס את החשיבות שבקיום קבוצות תמיכה לבני נוער החולים במחלה כרונית, במקביל לטיפול הרפואי בהם.

אני מקווה שתהנו ותפיקו תועלת מקריאת המגזין.

במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il קריאה מהנה ומועילה,

בברכה,

פרופ' גדעון פרת

עורך מדעי

מנהל המחלקה לטיפול נמרץ ילדים ומנהל

ביה"ח ספרא לילדים, המרכז הרפואי שיבא,

תל השומר

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורך: רינת אלון

עורך מדעי: פרופ' גדעון פרת

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

משתתפים: ד"ר דרור בר-ניר, ד"ר אילן דלאל, ד"ר ארנון אליצור, ד"ר אמיר שינברג, ד"ר נתי קלר, רחל לשם נמדר, ד"ר רו סומך, פרופ' אלה מנדלסון, פרופ' אברהם גנאל, ד"ר יוסי רימר, ד"ר הודה מוצפי, פרופ' רם רייפן, ד"ר רונית לובצקי

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתובת המוגשות מטעם הרופאים מייצגת את דעתם בלבד והן באחריותם המלאה. המו"ל מסיר כל אחריות משפטית הנוגעת לתוכנו. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הוא באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך סלל
כתובת לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

6	לצאת מהבועה על מחלת החסר החיסוני המשובל הקשה ד"ר רו סומך
10	חסר חיסוני ראשוני מולד מאפייני חסר חיסוני ראשוני ודרכי בירור אימונולוגי ראשוני ד"ר אילן דלאל
12	שוק אנאפילקטי התהליכים המולקולריים והסיבות הגורמים לשוק אנאפילקטי וצורת הטיפול בו ד"ר יוסי רימר
16	תזונת תינוקות: מה חדש? המלצות עדכניות להזנת תינוקות לאחר הלידה פרופ' רם רייפן, ד"ר רונית לובצקי
20	רוצה לישון אבל לא יכול מהי עייפות. כרונית וכיצד מטפלים בה ד"ר אמיר שינברג
24	רגליים עקומות הליכה כשכפות הרגליים פונות כלפי פנים: כמה היא נגרמת והאם יש הצורך בהתערבות? פרופ' אברהם גנאל
27	דום נשימה חסימתי בשינה בילדים הסיבוכים הנגרמים כתוצאה מהפרעות נשימה בשינה בילדים ד"ר ארנון אליצור
30	טיפול נשימתי לא פולשני בילדים חולי SMA מחלת SMA הינה מחלה ניוונית גנטית. ניתן לטפל בכשל נשימתי המתלווה למחלה גם באמצעות הנשמה וכיוון ד"ר הודה מוצפי
32	זיהומים נגיפיים עולים המלחמה בנגיפים באמצעות פיתוח גישות חדשות ויצירתיות פרופ' אלה מנדלסון
36	תרופות אנטיביוטיות - לאן? תמונת מצב של האנטיביוטיקות הנמצאות כיום בשימוש ד"ר נתי קלר
38	קבוצת תמיכה לבני נוער החולים במחלה כרונית השילוב של טיפול רפואי וקבוצת תמיכה, מסייע בהתמודדות עם המחלה רחל לשם נמדר
40	החצבת: מחלה עתיקה שחוזרת ובגדול הסיבות לאי הכחדותה של החצבת, מחלת ילדים שכמעט נעלמה בעקבות חיסון יעיל כנגדה ד"ר דרור בר-ניר





לצאת מהבוועה

על מחלת החסר החיסוני המשולב הקשה

ד"ר רח סומך

מחלת החסר החיסוני הקשה ביותר משלבת פגיעה של הזרוע התאית וההומורלית והיא מכונה "תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה" (Severe Combined Immunodeficiency) SCID. זהו סינדרום נדיר, ממית ללא טיפול, הנובע מהפרעות גנטיות שונות. הפגם גורם לנטייה קיצונית ללקות בזיהומים קשים ומהלך ממית בגיל תינוקות בהיעדר הבחנה מהירה וטיפול מתאים. הטיפול כולל בידוד קפדני והקניית מערכת חיסון חדשה.

תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה הפכה למחלה מוכרת לציבור הרחב בתחילת שנות ה-70, כאשר תינוק בשם דייוויד ווטר אובחן כלוקה במחלה. הטיפול בוטור כלל הכנסתו לבועת פלסטיק עם תנאי בידוד קיצוניים, על מנת למנוע מגע עם גורם זר. בסביבה זו, חי ווטר עד גיל 14 ואז עבר השתלת מח עצם מאחותו. לרוע המזל, נפטר ווטר מספר חודשים לאחר ההשתלה עקב סיבוכים אשר נבעו ממנה.

מחלות ראשוניות של חסר מרכיבי מערכת החיסון גורמות נטייה מוגברת ללקות בזיהומים מסוגים שונים ושכיחות גבוהה של תופעות אוטואימוניות וממאידות בגיל צעיר. ההפרעה עלולה להיות בכל אחד מהמרכיבים השונים של מערכת החיסון, למשל: הפרעה בזרוע התאית (לימפוציטים מסוג T), הפרעה בזרוע ההומורלית (אימונוגלובולינים), הפרעה במערכת המשלים או הפרעה בפגוציטוזיס. במקרים קשים, עלולה להיות הפרעה משולבת. בשנים האחרונות נהוג להתייחס אל שכיחות ואבחנת מחלות החסר הראשוניות לפי מודל של "קצה הקרחון". כלומר, שכיחות המחלות הללו גבוהה בהרבה ממה שנוטים לחשוב, אולם רק אותם מקרים קיצוניים ("קצה הקרחון") מאובחנים. חולים רבים אינם מאובחנים עקב היותם לוקים במחלה קלה, לא טיפוסית או כזו המערכת גורמים אחרים של מערכת החיסון שאינם נבדקים.

בתימוס (עבור תאים לימפוציטים מסוג T) או במח העצם (עבור תאים לימפוציטים מסוג B) על מנת ליצור רפרטואר קולטנים רחב. על כן, באופן טיפוסי לחולים (למשל כאלו עם הפרעה בגן RAG) אלה יהיה חסר בלימפוציטים מסוג T ו-B (T-B-NK+SCID).

• הפרעה בהתפתחות הקולטן על פני תאי T. דוגמאות לסוג זה כוללות הפרעה בגנים $IL7\alpha$, $CD3\delta$, $CD3\epsilon$. על כן, באופן טיפוסי לחולים אלה יהיה חסר בלימפוציטים מסוג T בלבד (T-B+NK+ SCID).

שכיחות המחלה

השכיחות של תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה אינה קבועה והיא גבוהה בקבוצות אתניות מסוימות, בהם נהוגים נישואי קרובים. באופן כללי ניתן לומר שהשכיחות הינה כ- 1:50,000 לידות וקרוב לוודאי, שהשכיחות גבוהה אף יותר. מודעות למחלה תוך שיפור הטכניקות האבחנותיות תוביל לגילוי מקרים נוספים.

סימפטומים וסימנים

- היסטוריה משפחתית של נטייה לזיהומים, מוות מוקדם, מחלות אוטואימוניות.
- התחלת תסמינים בששת החודשים הראשונים לחיים.
- מוהלך קשה למרות מחלה במזהמים עם דרגת אלימות נמוכה.
- שכיחות גבוהה של זיהומים חידקים, וירליים ופטרייתיים. מאוד נפוץ למצוא בחולים אלו זיהומים אופורטוניסטים דוגמת PCP. הזיהומים הללו לרוב מסכני חיים ואינם מגיבים לטיפול המקובל בחולה עם מערכת חיסון תקינה.
- סימפטומים נשימתיים כגון שיעול כרוני וצרבת חמצן הנים שכחים והחולים לוקים בדלקות ריאה קשות, כולל מזהמים אופורטוניסטים דוגמת PCP.
- מחלה קשה בעקבות חשיפה לחיסונים המורכבים

מקרה זה הביא למתן הכינוי "ילדי הבועה", לאלו החלקים במחלה.

מאז אותו מקרה מצער, הבנת המחקר הרפואי והקליני בהיבטיה השונים של המחלה עלתה, נרכשה הבנה רבה בפתופיזיולוגיה, באבחנה ובטיפול בתינוקות אלו. כעת, מחלה זו ניתנת לריפוי מלא. בסקירה זו, אציג היבטים שונים שלה.

פתופיזיולוגיה וגנטיקה

תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה הינה פגם קשה בהתפתחות ותפקוד לימפוציטים מסוג T ו-B ובמקרים מסוימים מערבת גם הפרעה בלימפוציטים מסוג NK. קיימים כ- 12 וריאנטים גנטיים שונים הגורמים לתסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה (טבלה 1). השכיח בהם (כ- 50 אחוז מהמקרים) הוא חוסר אחד המרכיבים (היחידה גמא) בקולטן למספר ציטוקינים שונים ($IL-2$, 4 , 7 , 9 , 15 , 21). פגם זה מועבר בתאחיזה לכרומוזום ה-X ועל כן אופייני לבנים. שאר הפגמים הגנטיים הגורמים למחלה הקשה מועברים בתאחיזה אוטוסומלית רצסיבית (איור 2).

קיימים ארבעה מנגנונים שונים העלולים להביא להתפתחות תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה:

- במחלות מטבוליות דוגמת ADA (אדנוזין דאמינאז) או PNP (פורין נוקלאוסייד פוספורילאז) חסר אנזים שחיוני במטבוליזם של פורינים ופירמידים. בהיעדרו של האנזים מתרחשת הצטברות של חומרים רעילים (דוגמת דאוקסידאנוזין) הפוגעים בכל השורה הלימפוציטארית ועל כן באופן טיפוסי לחולים אלה יהיה חסר בכל הלימפוציטים (T-B-NK- SCID).
- הפרעה במעבר האות החיוני להתפתחות ותפקוד תאי מערכת החיסון גורמת חוסר $IL2\gamma$ או $JAK3$. באופן טיפוסי לחולים אלה יהיה חסר בלימפוציטים מסוג T ו-NK (T-B+NK- SCID).
- הפרעה בתהליך הרקומבינציה שמתרחש

טבלה 1. קלסיפיקציה של תסמונת החסר החיסוני המשולב הקשה בהתאם לנוכחות תאים לימפוציטים שונים

T-B-NK-Neu-	Reticular dysgenesis
T-B-NK-	ADA
T-B+NK-	$IL2\gamma$ (X-linked) JAK3
T-B-NK+	RAG1, RAG2, Artemis, DNA ligase 4, XLF
T-B+NK+	$IL-7\alpha$, $CD3\delta$, $CD3\epsilon$, $CD3\zeta$, CD45 gene
T+B+NK+	$IL2\alpha$, ZAP70 (CD8-), MHC-II (CD4-), CHH atypical $IL2\gamma$, SCID with maternal engraftment, PNP
Omenn	RAG1, RAG2, Artemis, CHH, $IL-7\alpha$, ADA

אבחנה

יש לחשוד בחולה לפי התמונה הקלינית וההסטוריה המשפחתית, אולם סדרה של בדיקות אימונולוגיות נחוצה על מנת לאמת את האבחנה. לחולים עם תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה תהיה באופן טיפוסי ירידה במספר הלימפוציטים. בדיקה מדויקת של תת הקבוצות של תא השורה הלימפוציטרית נחוצה על מנת לבדוק את מספר הלימפוציטים מסוג B T ו- NK. נהוג להשתמש במכשיר פלוציטומטר על מנת לבדוק סמנים ספציפיים לכל אחד מהתאים הללו. תפקוד הלימפוציטים נבדק על ידי תגובתם למיטוגן או אנטיגן חיצוני. אצל תינוק בריא תתרחש חלוקה ושגשוג תאים בתגובה לגירוי ולעומת זאת תאי החולה לא יגיבו. לעיתים ניתן להשתמש במבחן עורי לקנידה מכיוון שתגובה נורמאלית להזרקת קנידה לעור מתווכת על ידי לימפוציטים מסוג T. בחינת בלוטת התימוס חשוכה ביותר, מכיוון שזהו האיבר הפגוע בתתקורות הלוקים במחלה. פתולוגיה מהתימוס מראה סימנים מורפולוגיים מאד ספציפיים למחלה. אלו כוללים היעלמות המבנה הטיפוסי והיעדר הפרדה תקינה בין הקורטקס למדולה, ירידה בשורה הלימפוציטאריה והעלמות הגופים Hassall Corpuscle. מכיוון שביופסיה מהתימוס נחשבת לפרוצדורה פולשנית מסוכנת, ניתן לבדוק אידועים אופייניים להתפתחות תאי T המתרחשים בתימוס על מנת להעריך את תפקודו. אלו כוללים כימות הרפרטואר של רצפטורים שונים הנוצרים בתימוס וכימות אידועי רקומבינציה הנוצרים בעיית התפתחות הרצפטורים השונים. על מנת להעריך את תפקוד הזרוע ההומורלית נהוג לבדוק כמות אימונוגלובולינים, בעיקר מסוג IGM ו- IGA שאינם חוצים את השליה ועל כן נכוחות מעידה על ייצור עצמי. תפקוד האימונוגלובולינים נבדק על ידי יצירת נוגדנים ספציפיים לזיהומים או חיסונים שקיבל התינוק, למשל נוגדנים לטטנוס, דיפטריה או שעלת.

טיפול

לאחר אימות האבחנה, על החולה להימצא בתנאי בידוד קפדניים ביותר. זיהומים ומצב תזונתי צריכים להיות מטופלים באגרסיביות רבה ומתן עירוי גמאגלובולינים העו חלק בסיסי מהטיפול. גם לאחר ייצוב החולה מבחינה זיהומית, יש לתת כיסוי אנטיביוטי ברספרים כטיפול מניעתי ל- PCP. יש לזכור, כי על החולה לקבל מוצרי דם מוקרנים ולאחר שעברו סקר לא נטווחות וירוסים דוגמת CMV. לאחר איתור תורם מתאים, החולה מטופל בהשתלת מח עצם על מנת להקנות לו מערכת חיסון חדשה, זו של התורם.

- הצלחת ההשתלה כללת מספר מרכיבים: קליטת השתל.
- מניעת תגובת השתל כנגד המאכסן.
- התאוששות מערכת החיסון.

אנמיה או טרומבוציטופניה עלולות להיות הסימן הראשון למחלה.

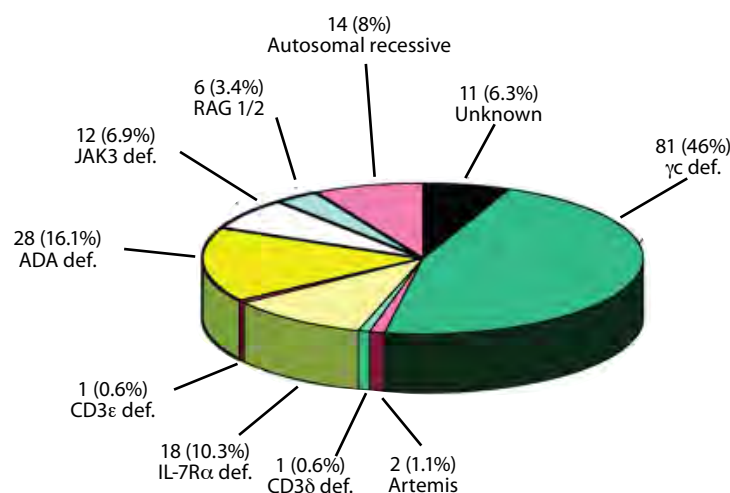
- לעיתים נראה בחולה סימנים קליניים (בעיקר בעור) של תגובת שתל כנגד המאכסן זאת עקב חוסר היכולת של מערכת החיסון של החולה לדחות ולהרחיק תאים אימהיים שעברו במהלך ההזרין (איור 3).

הבדיקה הגופנית של חולה בתסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה תראה תינוק בת תזונה עם מצוקה נשימתית ומיעוט קיצוני של רקמה לימפטית. יוצאת דופן מבחינה זו הינה תסמונת OMENN שבה, באופן טיפוסי, יש פריחה ממושטת והגדלה נכרת של רקמה לימפטית.

מחידק מוחלש, למשל MMR. חשיפה לוירוס אבעבועות דרך חיסון חי או דרך הסביבה עשו להסתיים במחלה קשה וממיתה.

- וירוס שכיח דוגמת CMV עשוי לגרום למחלה קשה רב מערכתית לחולים עם תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה.
- זיהומים פטריטיים בחלל הפה, בעור ובעיקר באזור החיתולים עשויים להיות ממושטים ועמידים לטיפול רגיל.
- שלשול כרוני העו סימפטום שכיח ועלול להביא לתת תזונה והפרעה קשה בשגשוג.
- לעיתים נראה הפרעות במבנה השלד ואף גמדות.
- הפרעות אחרות במערכת הדם דוגמת נייטרופניה,

איור 2. שכיחות הוריאנטים הגנטיים השונים המרכיבים את תסמונת החסר החיסוני המשולב הקשה



איור 3. סימנים קליניים המחשידים לחסר חיסוני

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary immunodeficiency (PID) causes children and young adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to treat. In America alone, up to 1/2 million people suffer from one of the 150 known Primary Immunodeficiency diseases. If you or someone you know is affected by two or more of the following warning signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

1	Eight or more new ear infections within 1 year.	6	Recurrent, deep skin or organ abscesses.
2	Two or more serious sinus infections within 1 year.	7	Persistent thrush in mouth or elsewhere on skin, after age 1.
3	Two or more months on antibiotics with little effect.	8	Need for intravenous antibiotics to clear infections.
4	Two or more pneumonias within 1 year.	9	Two or more deep-seated infections.
5	Failure of an infant to gain weight or grow normally.	10	A family history of Primary Immunodeficiency.

כנסים מסביב לעולם

5-4 בספטמבר, בלטימור, מרילנד, ארה"ב

Pediatric Foot Deformity
mbacon@lifebridgehealth.org

9-8 בספטמבר, לונדון, אנגליה
Brain and Behaviour: Exploring How Neuroscience Can Support Clinical Treatment in Child and Adolescent Mental Health
amy.t@markallengroup.com

13-10 בספטמבר, איסטנבול, טורקיה
XXIst European Congress of Perinatal Medicine
ecpm@kenes.com

13-11 בספטמבר, פיטסבורג, פנסילבניה, ארה"ב
5th International Pediatric Intestinal Failure and Rehabilitation Symposium
shirriellj@upmc.edu

12 בספטמבר, טולדו, אוהיו, ארה"ב

35th Annual Pediatrics for the Practicing Physician
Continuingmeded@utoledo.edu

14-13 לספטמבר
Pediatric Sedation Outside of the Operating Room
סן פרנסיסקו, קליפורניה, ארה"ב
hms-cme@hms.harvard.edu

20-17 בספטמבר, שיקגו, אילינוי, ארה"ב
17th SLS Annual Meeting and Endo Expo 2008
Conferences@SLS.org

19 בספטמבר, הרשי, פנסילבניה, ארה"ב
Autism Across the Lifespan
ContinuingEd@hmc.psu.edu

27-25 בספטמבר, ולטה, מלטה
Paediatric Gastroenterology Course
christopher.feame@gov.mt

26-25 בספטמבר, בוסטון, מסצ'וסטס, ארה"ב
Pediatric and Adolescent Gynecology
hms-cme@hms.harvard.edu

6-1 באוקטובר, ברלין, גרמניה
40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology
siop2008@cgb.de

ממאירות מסוג ליקמיה לאחר השימוש בתרפיה זו. הסיבה הייתה אינטגרציה הווקטור בקירבת אתרים המכילים אונקוגנים אשר העיקרי בהם היה LMO2. האינטגרציה בסמיכות לאתרים אלו הביאה לאיטוב האונקוגן והיווצרות ליקמיה. כתוצאה מכך הופסק השימוש בתרפיה גנטית בחולי IL2ry במרבית המרכזים בעולם, עם זאת, תרפיה גנטית מקובלת בחולים עם חוסר ADA במידה ואין תואם קרוב. יש לציין, כי שימוש בתרפיה גנטית הינו יחודי ורק מספר מצומצם של מרכזים רפואיים בעולם משתמשים בו.

פרוגנוזה

ללא טיפול, תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה הינה מחלה ממיתה וגורמים המקרים בהם הלוקה בה שורר מעבר לגיל שנה. גורמים המכתיבים את הצלחת הטיפול כוללים את גיל החולה, איתור מוקדם כשהחולה עדיין במצב כללי טוב, סוג הבעיה הגנטית, התאמת השתל, המצב התזונתי והקליני של החולה טרם ההשתלה, אופן הכנת החולה והופעת או אי הופעת תגובת שתל כנגד המאכסן. סיכויי ההישרדות הגבוהים ביותר הינם במידה ונעשה שימוש בתורם קרוב וזה (כ- 90 אחוז הישרדות) לעומת שימוש בתורם זהה שאינו קרוב (כ- 80 אחוז) או שימוש בתורם קרוב שאינו זהה (כ- 50 אחוז).

לסיכום: ההתקדמות הגדולה לאורך שני העשורים האחרונים, בהבנה אבחנה וטיפול בתינוקות הלוקים בתסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה, הינה מרשימה ביותר. הצפי הוא שבעתיד תגבר המודעות למחלה בקרב הרופאים הראשוניים. יתכן, שבעתיד תהיה בדיקה לתסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה חלק רגיל מבריקות סקר ילוד (דבר, הנעשה כבר בהצלחה רבה במדינת ויסקונסין שבארה"ב), מה שיביא לאיתור מספר רב יותר של חולים. עליית המודעות בצורך בתרומת דם לצורך סיווג רקמות ותורמת מח עצם אפשרית יגרמו להגדלת מאגרי סיווג רקמות הארציים והבינלאומיים. טיפול הולם בסיבוכים הקשורים להשתלת מח עצם ובעיקר מניעה וטיפול בתגובת השתל כנגד המאכסן, יביאו לעלייה בהישרדות. המשך המחקר בנושא שימוש בתרפיה גנטית יביא בעתיד לשימוש בטוח יותר ואולי יימנע הצורך בשימוש בהשתלות מח עצם. כל אלה יאפשרו לתינוקות הלוקים במחלה לצאת מהברעה הסטרילית בה הם חיים בביטחון.

ד"ר רו סומך, רופא-חוקר, מנהל השירות לאימונולוגיה ילדים, בית החולים לילדים "ספרא", המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

שימוש בתורם זהה קרוב (אח או אחות) הינו הטוב ביותר ומעלה באופן ניכר את סיכויי ההצלחה. במידה ותורם כזה אינו בנמצא, ניתן להשתמש בתורם זהה שאינו קרוב, מתוך מאגרי סיווג רקמות ארציים או בין לאומיים או, לחלופין, להשתמש באחד מבני המשפחה שאינו זהה. זהות בין התורם לחולה נקבעת על ידי בדיקת מספר מולקולות מסוג HLA על מנת לבצע סיווג רקמות. לפני ההשתלה נהוג להכין את החולה על ידי הרחקת תאים עצמיים ולאפשר את קליטת השתל במח העצם של החולה ביתר קלות. ההכנה נעשית על ידי מתן טיפול אימונוסופרסיבי. מיד לאחר ההשתלה מקבל החולה טיפול מניעתי על מנת להפחית את סיכויי התפתחות תגובת השתל כנגד המאכסן. באופן כללי, הסימנים הבולטים של תגובת חריפה של השתל כנגד המאכסן כוללים פריחה עורית, שלשול בנפח גדול או שלשול דמי או הפרעה בתפקודי הכבד. במידה ומופיעים סימנים אלה יש צורך בטיפול אנטי-מדיא חיסון המשפיע כמובן גם על המשך קליטת שתל תקינה. התאוששות של מערכת החיסון נמשכת מספר חודשים ולעיתים שנים גם ללא הופעת סיכויי השתלה. בעוד שתפקוד לימפוציטים מסוג T נצפה לאחר 6 חודשים עד שנה, תפקוד אימונוגלובלינים ונוכחות נוגדנים ספציפיים עשוי להתרחש שנים לאחר ההשתלה, ולכן מרבית החולים עדיין זקוקים לעירוי גמאגלובלינים מספר שנים לאחר ההשתלה. דרך נוספת לטיפול באחד ממצבי תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה השונים הינה מתן האנזים ADA בתינוקות הלוקים בתסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה על רקע חוסר באנזים זה. בחלק מהמקרים ניתן לספק את האנזים בזריקה לתקופה מוגבלת עד ביצוע ההשתלה. דרך טיפולית חדשנית הינה שימוש בתרפיה גנטית תוך שימוש בווירוסים דוגמת רטרו-וירוס, בעלי יכולת אינטגרציה לתוך הגנום האנושי לאחר ההדבקה. בדרך זו גורמים לווירוס מסויים נטול יכולת אלימה, המשמש כווקטור, לבטא את הגן הרצוי. בהמשך מדביקים את תאי החולה בווירוס המשופר. בעקבות זאת, החולה מתחיל לבטא את הגן שהוחדר לו על ידי הווקטור. טכניקה זו נוסתה בשני מצבי תסמונת הכשל החיסוני המשולב הקשה (IL2ry ובחוסר ADA). מספר מחקרים קליניים נעשו בשנים האחרונות תוך שימוש בטכניקות הדבקה שונות או שימוש בווקטורים שונים. ההנחה הייתה שהחדרת גן תקין תאפשר התאוששות עצמית של מערכת החיסון ובכך תחסוך את הצורך בביצוע השתלת מח עצם על כל סיבוכיה. ניתן היה לשער כי הווקטור יעבור אינטגרציה אקראית בגנום האנושי ויאפשר לחולה לבטא מחדש את הגן התקין. בארבעה חולים עם חסר IL2ry, התפתחה

חסר חיסוני ראשוני מולד

מאפייני חסר חיסוני ראשוני ודרכי בירור אימונולוגי ראשוני

ד"ר איבן דלאק

של חסר חיסוני. עובדה זו, תורמת רבות בייעוץ גנטי ואבחון פרה-נטלי במשפחות עם חסר ידוע. מספר זה לא כולל, כמובן, את המקרים של חסר מבודד של IgA שנמצא בשכיחות גבוהה של עד 1:500 באוכלוסיות מסוימות. המשמעות של נתון זה לא ברורה לחלוטין, מכיוון שרוב מקרי חסר IgA הם א-סימפטומטיים.

כל ילד שסובל מ"יותר מדי זיהומים" מעלה חשד לקיום מחלה הפוגעת במערכת החיסון. בשל העובדה שקבוצת המחלות של חסר חיסוני ראשוני הן בסך הכל די נדירות, יש לבדוק קודם האם לא מדובר בחסר חיסוני שניוני.

המתאים לפני שנוצר נזק בלתי הפיך. הקלות שבה אנו רושמים טיפולים אנטיביוטיים פוטנטיים חוזרים עלולה למסך את התמונה הקלאסית ולגרום לאיחור באבחנה.

מחלות חסר חיסוני ראשוני

מחלות חסר חיסוני ראשוני הן קבוצה הטרוגנית של מחלות הנגרמות כתוצאה מפגיעות שונות במערכת החיסון וגורמות בראש ובראשונה לגטייה מוגברת לזיהומים. השכיחות הכוללת של מחלות חסר חיסוני ראשוני מוערכת בכ-1:10,000 לידות והפגם הגנטי ידוע ביותר מ-120 מחלות שונות

לדים עם זיהומים חוזרים הם לחם חוקן היומיומי של רופא הילדים בקהילה ובבית החולים.

האם כל ילד שסובל מזיהומים חוזרים, סובל מבעיה ראשונית או משנית במערכת החיסון? האם יש צורך לבצע בירור לילדים אלה? איזה בירור נעשה?

על שאלה זו ושאלות אחרות ננסה לענות בסקירה זאת. הרופא הראשוני חייב להיות בעל מודעות גבוהה כדי לזהות את המקרים הנדירים של חסר ראשוני מוקדם ככל האפשר. אבחנה מוקדמת היא במקרים רבים קריטית, כדי לתת את הטיפול

דוגמאות לחסר חיסוני שניונים

הפרעות בזרימת הדם - מחלת לב מולדת, Sickle cell anemia, סוכרת.

הפרעות חסימתיות - אסתמה, נולת אלרגית, סיסטיק פיברוזיס, חסימה בדרכי השתן.

הפרעה בשלמות הרקמות - אקדמה, כוויות, פגיעה ב-Cilia, שבר בגולגולת.

הפרעות מטבוליות - נפרוזיס, אורמיה, גלקטוזמיה.

גוף זר - שנטים, קטטר, גוף זר בדרכי הנשימה, מסתם מלאכותי.

מצב קטבולי - תת תזונה, חסר ויטמינים/מינרלים, Protein losing enteropathy.

מחלות ממאירות - ליקמיה, לימפומה.

טיפולים אימונוסופרסיבים - סטרואידים, כימותרפיה, הקרנות.

זיהום - זיהום עם וירוסים כמו CMV, EBV יגרום לזיהום זמני קל של מערכת החיסון. לעומת זאת, זיהום עם HIV יגרום לפגיעה קשה ומתקדמת במערכת החיסון.

מצבים שונים - פגות, כריתת טחול. במידה ושללנו את האפשרות שחסר חיסוני שניונים הוא הגורם לילד לסבול מנטיית יתר לזיהומים, יש לחשוב שמדובר בפגם ראשוני מולד של המערכת החיסונית. ישנם מספר מצבים שחייבים להדליק נורה אדומה אצל כל רופא ולגרום לו לברר באופן נמרץ האם אכן ישנו פגם ראשוני במערכת החיסונית.

"עשרת הדיברות" של חסר חיסוני ראשוני

- זיהום אחד או יותר של זיהום בקטריאלי סיסטמי (מגינטיס, ספסיס).
- שני זיהומים בקטריאליים משמעותיים לא חודניים תוך שנה (צלוליטיס, דלקת אוזניים פורולנטית, דלקת ריאות, לימפאדניטיס).
- זיהום משמעותי המופיע באזור לא שכוח (אבצס בכבד או במוח).
- זיהום עם פתוגנים לא רגילים (אספרגילוס, פניאומוציסטיק קריני, נוקרדיה, סרציה וכו').
- זיהום עם פתוגנים קלאסיים כמו פניאומוקוק, סטפילוקוק, המופילוס אינפלאנזה אך בדרגת חומרה גבוהה או חוסר תגובה מספקת לטיפול אנטיביוטי מתאים.
- חסר שגשוג, בד"כ עם שלשול כרוני.
- פטרת כרונית מעבר לגיל שנה.
- פריחה ממושטת (דמוית אטופיק או סבוראיק דרמטיטיס) ללא תגובה לטיפולים שגרתיים.
- סיפור משפחתי של חסר חיסוני.
- מחלות או סינדרומים עם אסוציאציה חזקה לחסר חיסוני כמו (אטקסיה טלאנגיאקטיזיה, בלוס סינדרום, טריומיה 21, וכו').
- רמזים נוספים שיכולים לעזור כוללים: יותר מ-8

דלקות אוזניים לשנה, יותר משתי אפיוזות של סינטיטיס חמורה בשנה, יותר מחודשיים של טיפול אנטיביוטי עם תגובה בלתי מספקת.

מקובל לחלק את המערכת החיסונית ל-4 זרועות שונות. חלוקה פשוטה זו עוזרת מאד בגישה ובאבחון המהיר והיעיל של חסר חיסוני ראשוני בילדים:

חסר הומורלי - נובע מפגיעה ביצור נוגדנים בשל חסר או תפקוד לא תקין של לימפוציטים מטיפוס B. כ-65 אחוז מכלל מקרי החסר החיסוני שייכים לקבוצה זו. התופעות מתחילות בד"כ אחרי גיל 5-6 חודשים (לאחר הידרה ברמות ה-IgG האמרי שעובר שלה). הפתוגנים האופייניים כוללים חיידקים פיוגניים כמו פניאומוקוקים המופילוס אינפלאנזה. חולים אלה, בדרך כלל לא סובלים מזיהומים ויראליים פרט לנטיית יתר לזיהום עם אנטרווירוסים. רב החולים בקבוצה זו יגדלו ויתפתחו באופן נורמלי, ללא הפרעה קשה בשגשוג.

חסר תאי או חסר משולב תאי והומורלי - פגיעה במספר או בתפקוד של תאי T. כ-20 אחוז מכלל המקרים (חסר רק בתאי T או פגיעה משולבת בתאי T+B) שייכים לקבוצה זו. חולים אלה יסבלו מזיהומים קשים מסכני חיים החל מגיל מספר חודשים. המחוללים יכולים להיות חיידקים גרם חיוביים ושליליים, מיקובקטריום, וירוסים, פטריית פרוזיס. תינוקות אלה, יסבלו בד"כ משלשול כרוני וחוסר שגשוג חמור. חסר מסוג זה הוא מצב חירום פדיאטרי מכיוון שאיחור באבחנה ובטיפול (השתלת מח עצם הוא הטיפול המועדף בחסר תאי) קשור לתמותה גבוהה.

חסר נטרופילים - חסר מספרי או תפקודי. 10 אחוז מכלל המקרים שייכים לקבוצה זו. החיידק "קלאסי" בקבוצה זאת הוא הסטפילוקוק. לעיתים, גם זיהום פטרייתי עם אספרגילוס, קריפטוקוקוס או נוקרדיה. הסימנים כוללים התפתחות אבצסים חוזרים, צלוליטיס, כיבים בעור, אפטות ודלקות חניכיים, אוסטיאומיאליטיס, ריפוי לא תקין של פצעים והפרדות מאוחרת של חבל הטבור.

מערכת המשלים - הפרעה נדירה שגורמת לכ-5 אחוז מכלל המקרים. חסר במרכיבים הטורמינליים של מערכת המשלים (C9-C5) יגרום לשכיחות יתר של זיהום עם מניגוקוקים. חסר במרכיבים פרוקסימליים קשור לעיתים גם למחלות אוטואימוניות כמו SLE, דלקת פרקים, וסקוליטיס.

בירור אימונולוגי ראשוני בחשד לחסר חיסוני

ספירת דם מלאה כולל דיפרנציאל, שקיעת דם - מספר אבסולוטי תקין של נטרופילים חשוב כדי לשלול נטרופניה מולדת או נרכשת, חסר במולוקולות הדבקה מתאפיין בליקויצטוזיס

משמעותית (בד"כ מעל 30,000/mL). מספר לימפוציטים תקין לגיל - לפחות 1,500 לימפוציטים/mm³ - שולל למעשה (פרט למקרים נדירים) חסר חיסוני של תאי T, מכיוון שמעל ל-70 אחוז מכלל הלימפוציטים בדם פריפרי הם לימפוציטים מטיפוס T. מספר תקין של טסיות שולל קיום Wiskott-Aldrich syndrome. חסר של גופיפי Howell-Jolly מצביע על חסר אנטומי או פונקציונלי של טחול. ש"ד גבוהה אופיינית לזיהום חיידקי או פטרייתי).

בדיקות סקירה לגילוי פגמים בתאי B
רמת אימונוגלובולינים בדם

רמת נוגדנים ספציפיים - כנגד חיסונים שהולד קיבל כמו טטנוס, דיפטריה, המופילוס אינפלאנזה, הפטיטיס A+B, פניאומוקוקים (אם קיבל).

איוהמאגלוטינינים - נוגדנים עצמוניים כנגד קבוצות דם. לבדיקה זאת מספר חסרונות: לא אמינה לפני גיל שנתיים, לחולים עם קבוצת דם AB אין נוגדנים כאלה, טיפול אנטיביוטי ממושך גורם לשינוי משמעותי ברמת הנוגדנים.

בדיקות סקירה לגילוי פגמים בתאי T
מספר כללי של לימפוציטים

טסט עורי לטטנוס או קנרידה. הטסט נעשה בשיטה דומה לבדיקת PPD, כלומר הזרקה תוך עורית. יש ללמוד את האינדורציה אחרי 48-72 שעות. קיום אינדורציה מצביע על תפקוד תקין של תאי T. חשוב לציין, שיש צורך בחשיפה מוקדמת לאנטיגן הנבדק כדי לקבל תשובה חיובית.

בדיקות סקר לגילוי פגמים במערכת הנוטרופילים/פגוציטים

מספר וצורה תקינים של נטרופילים יצירה תקינה של רינקליים חמצוניים

בדיקת סקירה לתפקוד מערכת המשלים

CH50 - בדיקה פונקציונלית של מערכת המשלים הקלאסית, הבדקת את יכולת הציטוליה של סרום החולה. במידה ויש חוסר באחד ממרכיבי המשלים לא תופיע המולוזה תקינה במבחנה. במאמר הבא, נתרכז באופן טבעי בקבוצת המחלות הקשורות לתפקוד לא תקין של המערכת ההומורלית, אשר כפי שכבר צוין למעלה, מהווה את חלק הארי של קבוצת מחלות חסר חיסוני ראשוני.

ד"ר אילן דלאל, היחידה לזיהומים/אלרגיה/אימונולוגיה קלינית ילדים, מחלקת ילדים, מרכז רפואי ע"ש אדית וולפסון, חולון. מרצה בכיר, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א

שוק אנאפילקטי

התהליכים המולקולריים והסיבות הגורמים לשוק אנאפילקטי וצורת הטיפול בו

ד"ר יוסי רימר

ע"י האנטי-סרום. המונח שבו אנו משתמשים כיום, anaphylaxis, הוכנס בסמוך לתקופה זו לשימוש ומאז לא שונה. ריכט זכה בפרס נובל לרפואה ופיזיולוגיה על הישגיו בשנת 1913.

שכיחות

השכיחות המדויקת קשה לכידור. שוק אנאפילקטי אינו מהווה מחלה הדורשת דיווח ברוב הארצות ובמקרים רבים, כשמדובר באירוע קל, הנושא אינו מגיע כלל לאבחנה רפואית. הערכות אפידמיולוגיות מאיזורים שונים מעמידות את שכיחות המקרים בטווח שבין 4 לכל 10 מיליון (קנדה) ועד 10 לכל 100 מיליון במינכן, גרמניה. בארצות הברית נקבעת ההערכות בכ-100,000 אירועים בשנה, כשני שליש מהם בחולים שטרם סבלו מאירועים אלה. אחוז התמותה המוערך נע סביב אחוז בודד ומספר מקרי התמותה בארה"ב מוערך ב-500-1,000 לשנה. חמישית ממקרי התמותה מתרחשים על רקע מתן אנטיביוטיקה תוך-ורידית, חמישית על רקע עקיצות דבורניים והשאר על רקע חומרי ניגוד תוך ורידיים וחשיפה לחומרים אחרים. לא תועד הברל בין גזעי בשכיחות המקרים וכן לא נמצא הברל בשכיחות בין גברים ונשים.

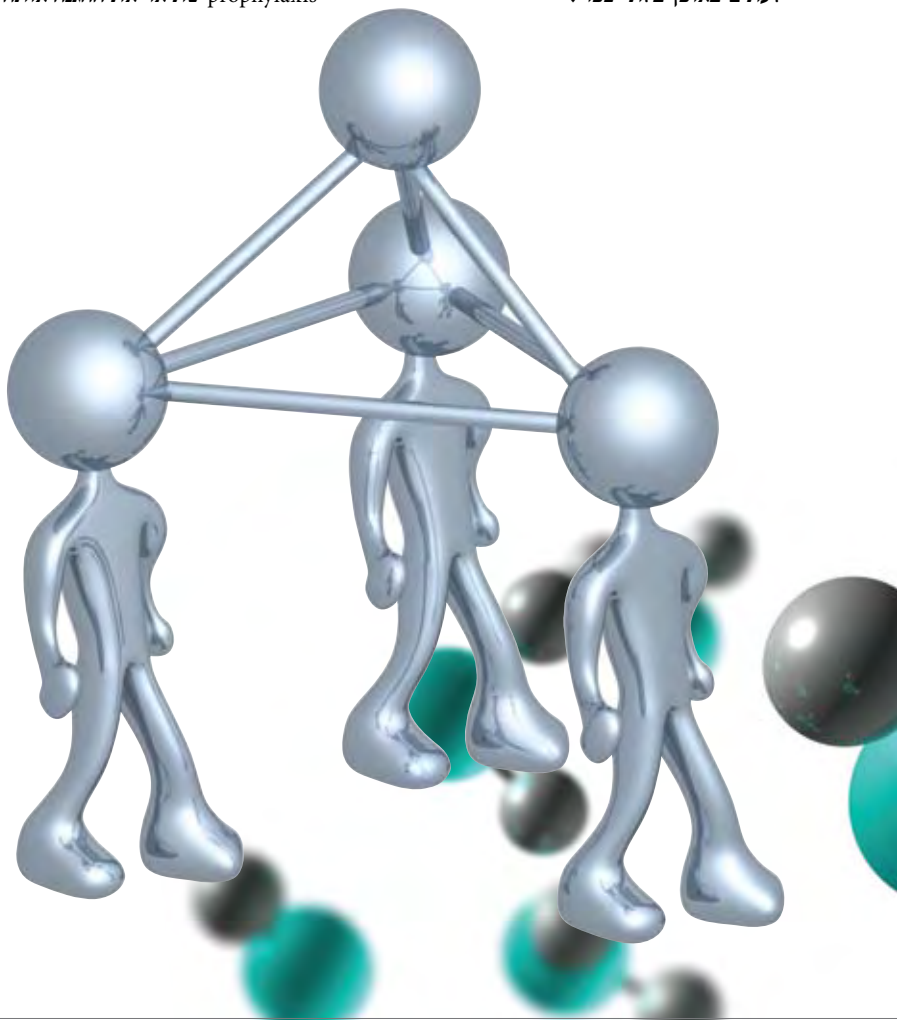
הבדלים בין גילאים שונים ובין המינים

שכיחות האירועים בילדים קטנה יותר. לא ברור האם מדובר בהבדל הנובע ממערכת החיסון עצמה או כיוון שילדים חשופים פחות לאנטיגנים המחוללים השכיחים כגון תרופות, חומרי ניגוד וכדומה. נמצאו גם הבדלים בין גברים ונשים. נשים מגיבות יותר לאנטיגנים של אספירין, מרפי שרידים במתן תוך ורידי ולטקס. גברים מגיבים יותר לרעלני דבורים. לא ברור האם מדובר בהבדלים בחשיפה או בהבדל שמקורו אכן בפעילות מערכת החיסון.

היסטוריה

התיאור הספרותי הראשון של שוק אנאפילקטי נרשם בשנת 1902 ע"י Portier and Richet בזמן עבודתם על ייצור אנטי-סרום בכלבים. ריכט השתמש בשם אפילקסיס aphyllaxis שמשמעו ביונית "נגד הגנה" כמושג מנוגד למושג prophylaxis שתיאר את ההגנה אותה ניסו להשיג

למרות שעברו מעל 100 שנה מאז תואר לראשונה שוק אנאפילקטי, עדיין רב הנסתר אודות המנגנונים הגורמים לתופעה זו. שוק אנאפילקטי הינו תגובה אלרגית מסוג I העלולה לגרום למותו של החולה. מגוון גורמים עצום יכול להוות את הגורם לשוק, המופיע לעתים באופן בלתי צפוי.



אטופיה ואנאפילקסיס

אטופיה הינה אחד מגורמי הסיכון להתרחשות אירוע אנאפילקטי ומדובר באירועים המתרחשים בזמן מתן תרופות בצורה פומית. במתן תרופות פראנטרלית, אטופיה אינה מהווה גורם סיכון נוסף. בחולים אטופיים נמצאה שכיחות גבוהה יותר של תגובות אנאפילקטיות לחומרים כגון לטקס, חומרי נידור רנטגניים פומיים, מאמץ גופני ואירועים אידיופטיים בעוד שתגובות לחומרים מזדקנים כגון אינסולין היו זהות לאוכלוסייה הכללית. הסיבה לתופעה זו אינה ברורה. בחולים אטופיים יש נטייה מוגברת של הבאזופילים לשחרר היסטמין ביחס לבאזופילים של אנשים ללא אטופיה ויתכן וזהו הבסיס לתופעה.

צורת החשיפה לאנטיגן

שוק אנאפילקטי יכול להיגרם מכל דרך חדירה של אנטיגן לגוף. מספר תיאורי מקרה מצביעים על כך שלמעשה התגובה יכולה להיגרם מגירויים פעוטים עד כדי הקצנה. במקרה אחד תואר שוק אנאפילקטי של גבר צעיר שהיה רגיש לבוטנים, לאחר שהתנשק עם חברתו שאכלה קודם לכן חטיף שוקולד שהכיל לבוטנים. תיאור נוסף מדווח על מותו של מושל כבד לאחר חשיפה לבוטנים. במקרה זה נמצא שלבעלי הקודמים של הכבד המושל הייתה רגישות קשה לבוטנים וזו הועברה למקבל השתל מבלי שידע על כך. למרות זאת, נראה שחשיפה לחומרים הניתנים בהזרקה גורמת ככלל לתגובות קשות יותר ומהירות יותר ביחס לחשיפה פומית או עורית. גורמים נוספים תלויים בסדירות החשיפה לאנטיגן. הפסקות בשימוש באינסולין, לדוגמה, יכולות להשרות אירוע.

פתופיזיולוגיה

למרות ההבנה ההולכת וגדלה שלנו אודות פעילותה של מערכת החיסון, הידע אודות נוגדני IgE והקולטנים שלהם והדרך בה מועבר הסיגנל לתוך התא, עדיין לא ברור המנגנון המדויק המביא להיווצרותו של שוק אנאפילקטי. מה ההבדל בין תגובה אלרגית פשוטה כגון נזלת אלרגית לאחר חשיפה לאבק או התקף אסתמה לאחר חשיפה לאלרגן מתאים, מתגובה אנאפילקטית? היכן טמון ההבדל? מהו מהלך האירועים מרגע החשיפה לאנטיגן ועד התרחשותה של התגובה האנאפילקטית? בנושא זה חלה מעט התקדמות. לצורך הדגמת הפרדוקס המובנה בנושא זה, נבחן אחד מהממצאים המוכרים ביותר - תגובה אנאפילקטית לעקיצת דבורים. רק כמחצית המטופלים שכבר סבלו מתגובה כזו לעקיצה ותבחין העור שלהם לארס הוא חיובי הנחשפים לארס בתנאי מעבדה, מפתחים תגובה אנאפילקטית. המחצית השנייה לא תפתח תגובה. בנוסף, רק מיעוט מהאנשים שלהם תגובה

עורית חיובית לארס דבורה ומפתחים תגובה מקומית משמעותית וקשה לעקיצה, חווים תגובה אנאפילקטית. מה גורם להבדלים בין שתי קבוצות האנשים הרגישות לארס, המביא אחת לשוק אנאפילקטי ואת השנייה לתגובה מקומית בלבד? שוק אנאפילקטי נגרם למעשה עקב דגנרליזציה מסיבית של באזופילים ותאי פיטום (Mast cells) המתרחשת עקב קישור קולטני IgE על קרום התאים או עקב שחרור היסטמין שאינו תלוי ב-IgE. עם זאת, נמצאו עוד מנגנונים הגורמים לתופעות דמויות שוק אנאפילקטי שאינן מערבות היסטמין, כמו ייצור עודף של לויקוטריאנים לאחר צריכת NSAID ושוניי המסלולים הביזכמיים של חומצה אראכידונית. אפשרות נוספת הינה תגובה לקומפלקסים אימוניים הנוצרים לאחר מתן IVIG. תגובות נוספות היכולות לגרום לתופעות אנאפילקטיות נובעות מהפעלת יתר של מערכת המשלים המערכת גם את מערכת הקרישה ויצירת קינינים. לעיתים יכולה התגובה האנאפילקטית להכיל שתי פאות. הראשונה שבהן מבוססת על IgE ואילו השנייה נגרמת עקב תווכי דלקת של התגובה הראשונה כגון חומרים כימוטקטיים הגורמים להפעלה משנית של מערכת המשלים או זרועות אחרות של מערכת החיסון המשרות תגובה משנית אנאפילקטית מאוחרת יותר. הפעלת תאי הפיטום גורמת להפרשת תווכים דלקתיים שנאגרו מראש בתאים מסוג היסטמין, טריפטאן, כימאז וכן ייצור נגזרות של ציסטאניל-לויקוטאינים מסוג פרוסטה-גלנדין PAF, D2 (Platelet Activating Factor) וכן ציטוקינים כגון TNF- α .

נתעכב מעט על PAF, שתפקידו במהלך אירוע אנאפילקטי נחקר רבות בשנים האחרונות. מדובר בפוספוליפיד בעל תפקיד פראאינפלמטורי המופרש ע"י תאי פיטום, מונוציטים, תאי וזרעונים, תאי רקמות. בתנאים רגילים, מתווך PAF במגוון של פעולות ביניהן פאגוציטוזיס, אקסוציטוזיס, איגור תסיות, הפעלת תאים לחלוקה והשראת הצמדות של לויקוציטים לתאי אנדותל. במהלך פעילות פתולוגית יכול ה-PAF לגרום להיצרות בכלי אויר ריאתיים, לידידה בלחץ הדם ולשינוי חדירות דופן כלי הדם. תופעות אלו עלולות לגרום לבצקת ריאות תוך השפעה על פעילות הלב והכליות. פעילותו של ה-PAF מופסקת על ידי אנזים בשם PAF-acetylhydrolase. בנוסוי היה הודגם שמניעת פעילות ה-PAF מגינה מפני שוק היווצרות שוק אנאפילקטי. בבדיקות שנערכו בבני-אדם ופורסמו בירחון NELM נמצא, שרמות PAF גבוהות יותר נמצאו בחולים שחוו אירועים קשים יותר של אנאפילקסיס ושרמות האנזים המנטרל היו אף הן גבוהות יותר בחולים אלה. במחקר זה נמצא גם שבמספר מקרים בהם התרחש מוות כתוצאה משוק אנאפילקטי לאחר

חשיפה לבוטנים, נמצאו רמות נמוכות מהצפוי של האנזים המנטרל. החוקרים העלו השערה שבחולים בהם רמות האנזים המנטרל נמוכות, יתכן וקיימת נטייה משמעותית יותר למוות עקב אירוע אנאפילקטי, כיוון שלא ניתן לסתור את פעולתו של ה-PAF.

למרות כל זאת, היסטמין נחשב עדיין למדיאטור החשוב ביותר במהלך התגובה האנאפילקטית. ההיסטמין פועל דרך שני רצפטורים המכונים H1 ו-H2. השפעת ההיסטמין והחומרים הדלקתיים האחרים יוצרת בעיקר שתי תופעות. האחת - הרחבת כלי דם והשנייה - עלייה בחדירות דופן כלי הדם. התופעה המשמעותית יותר הינה העלייה בחדירות דופן כלי הדם, הגורמת להסטה נפח מתוך כלי-הדם אל החלל האקסטרא-וסקולרי וגרימת ירידה בלחץ הדם. אחד המאמרים מדווח על ירידה של 50 אחוז בנפח הדם תוך 10 דקות מרגע תחילת האירוע. איבוד נפח מסיבי מסוג זה מביא להכנסת מנגנוני פיצוי כגון הפרשת כתכול-אמינים ואזואקטיביים וכן הפעלת מערכת האנגיוטנסין וייצור AgII. חומרים אלה יכולים בחלק מהמקרים לבטל את ההשפעה האו-דילטטורית של ההיסטמין וחומרי הדלקת האחרים, כך שנוצר מצב בו למרות תגודת כלי דם פריפריית תקינה עדיין קיים שוק המודינמי עקב איבוד הנפח המהיר. מסיבה זו, כאשר לחץ הדם מגיע לערכים נורמליים אין מקום יותר לחומרים מסוג אדרנלין אלא להשבת נפח ושמירה על הנפח התוך-כלי.

יש לשים לב שבמקרים בהם החולה נוטל תרופות המעכבות את אחד ממנגנוני הפיצוי תתכן תגובה קיצונית יותר במהלך אירוע אנאפילקטי; למשל בחולים הנוטלים מעכבי היפוך אנגיוטנסין או חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין 2 או לחילופין חוסמי-בטא.

קליניקה

סימנים וסימפטומים ניתן לזהות בארבע מערכות בגוף: עור וירידות, לב וכלי דם, מערכת הנשימה ומערכת העיכול. במקרים בהם הסימנים מערכים רק את מערכת העור והירידות מדובר במצב קל יחסית. מעורבות של מערכות נוספות הינה משמעותית ואז, מצבו של החולה חמור יותר. תסמינים בעור ובריירות כלילים גרד, האדמה, חרלת (אורטיקריה) ובצקות (אנגיואדמה) שלרוב אינן גומתיות לעיתים קרובות הן באיזורי השפתיים, כפות הידיים והרגליים ובגיתליה. תסמיני מערכת הנשימה הם קושי בנשימה המלווה בתחושת היצרות בלע, צרידות עקב בצקת במיתרי הקול (הגורמת צרידות או סטירידור), צפצופים, שיעול ונזלת ובבצקות בלשון, אשר תועדו בשכיחות גבוהה יותר על רקע תרופות מסוג ACE. תסמיני מערכת העיכול הם: בחילה, הקאות, כאבי

בטן עוויתיים ושלשולים. בנוסף ניתן לזהות התכייבויות בריריות הקיבה. תסמיני המערכת הקרדיו-וסקולרית הם: ירידה בלחץ-הדם, האצה בקצב הלב והתעלפות.

הגורמים לשוק אנאפילקטי

חמישית עד שליש ממקרי השוק האנאפילקטי נותרים בלתי מפוענחים והגורם שהשרה את האירוע אינו מ זוהה. אותם אירועים בהם לא נמצא טריגר אנטיגני ברור לאירוע מכונים אירועים אידיופטיים. בשאר המקרים, החומרים השכיחים המזוהים כבסיס לאירוע הם: מזונות, עקיצות חרקים, חומרים כימיים וביניהם גם תרופות או טיפולים ביולוגיים שונים.

גירויים שכיחים העלולים להשרות התקף

אנטיביוטיקה - פניצילין ונגזרותיו בטא-לקטמים אחרות (כגון צפלוספורינים) הינם התרופות השכיחות ביותר בדיווחים אודות אנאפילקסיס. התגובות קשות יותר לאחר מתן תוך ורידי. לא תמיד ניתן לזהות חשיפה קודמת לחומר שהביא לתגובה. קיימת אפשרות לתגובת צילוב בין המשפחות השונות ולכן יש להימנע משימוש בין-קבוצתי במי שכבר סבל מתגובה לאחת הקבוצות.

NSAID - אספירין ונגזרות אחרות של קבוצה זו מתוארים לעיתים כמשרים התקפי אלרגיה והיצרות ריאתית עד אנאפילקסיס מלא. מדווחת שכיחות יתר בחולים עם רקע אסתמטי או אלרגי ידוע. גם בקבוצה זו קיימות תגובות צילוב בין סוגי ה-NSAID השונים. הסיבה למצב זה הינה שינויים במטבוליזם של חומצה אראכידונית.

חומרי ניגוד תוך ורידיים - מתן חומרי ניגוד תוך-ורידיים המכילים יוד יוצר תגובה אלרגית כלשהיא ב-1 עד 2 אחוז מהמקרים. בחלק מהמקרים מתפתחת תגובה אנאפילקטית מלאה אך לפי המדווח שיעור התמותה הינו 1 ל-100,000. רגישות לפירות ים המכילים יוד אינה משמשת כהתווית נגד מוחלטת לשימוש בחומרי ניגוד המכילים יוד אך יש לשקול לגוף המקרה צורך בהכנה של אנטי-היסטמיניקה ו/או סטרואידים טרם ביצוע הפעולה (יש לציין שהמונח "רגישות ליוד" הינו מטעה, למעשה יוד הינו יון שאינו יוצר רגישות והרגישות עצמה היא לחומר הניגוד עצמו או למאכל). הסיבה לתגובה האנאפילקטית היא, ככל הנראה, הפעלה של מערכת המשלים על ידי חומר הניגוד.

עקיצות דבורה (או בני משפחה אחרים מסדרת הדבורניים) - מספר גדול של אנשים נעקץ ע"י דבורים ודבורניים אחרים כל שנה. רוב המקרים מסתיימים בתגובה מקומית קלה או קשה ותו לא. בחלק קטן של המקרים מסתיימת העקיצה

בתגובה אלרגית קשה עד שוק אנאפילקטי, גם אם מדובר בחשיפה ראשונה לעקיצת דבורה. במקרים אלה יש להדגיש את חשיבות ההימנעות מעקיצה נוספת, תוך נקיטת כל הדרכים האפשריות לכך. במקביל, ניתן לנסות טיפול ליצירת סבילות חיסונית וכן לשאת מזרק אדרנלין בכל רגע נתון.

לאחרונה נעשה ניסיון לבדוק האם רמות IgE מהוות סמן כלשהוא לחולים שרגישים לעקיצות דבורניים. כיום, האבחנה מתבססת על קליניקה, תבחני עור וזיהוי נוגדני IgE הספציפיים לארס. במחקר שבדק 220 חולים 3 חודשים לאחר העקיצה נמדדו רמות IgE כללי מול חומרת התופעות האנאפילקטיות. במחקר ראשוני זה נמצאה קורלציה שלילית בין רמות ה-IgE ובין חומרת התופעות במהלך האירוע. הסיבה לתצפית פרדוקסלית זו לא ברורה אך היא מאפשרת לדעת מי מהחולים נמצא ברמת סכנה גבוהה יותר לפתח שוק אנאפילקטי חמור בהמשך.

רגישות למזון - רגישות לחומרי מזון שונים שכיחה מאוד באוכלוסייה ובשנים האחרונות חלה עלייה בשכיחות האלרגיה למזון. מקרי תמותה נדירים ביחס לכמות המקרים באוכלוסייה אך מתועדים היטב. לאור ריבוי מקרי האלרגיה למזון באוכלוסייה לא ניתן להעריך לאשררה עד כמה שכיחה סיבה זו במקרים של מוות פתאומי משוק אנאפילקטי ויתכן וזהו הגורם הנפוץ ביותר לכך. המזונות השכיחים יותר המדווחים הם בוטנים, פירות ים, חלב וביצים. בארץ יש לזכור גם את השומשום, כסיבה מובילה לאלרגיה למזון.

אלרגיה ללטקס - הופכת לשכיחה יותר בעיקר במוסדות רפואיים אך גם בקהל הרחב. ברוב המקרים מדובר ברגישות עורית בלבד אך תוארו מקרים של שוק אנאפילקטי כולל כתוצאה משימוש בקונדומים (הן עבור הגבר והן עבור האישה), שימוש בקטטר פולי וקא שימוש בכפפות לטקס בזמן ניתוחים תוך בטניים. בילדים, מתוארים מקרים של בצקת בדרכי הנשימה העליונות לאחר מגע עם בלונים. יש לשים לב למקרים בהם חלה התנפחות של השפתיים לאחר ניפוח בלון - מקרים אלה יכולים לרמז על אירוע בהמשך הדרך.

חומר נוסף שלאחרונה הודגם כבעל פוטנציאל גרימת אלרגיות מסוגים שונים הינו הכלורו-הקסידין, הנמצא בשימוש נרחב הן בבתי החולים והן בתכשירים היגייניים שונים לצרכי חיטוי.

חיסון MMR - במשך שנים רבות נחשבה רגישות לביצים כסיבה העומדת בבסיס תופעות אלרגיות שונות המתרחשות בעקבות חיסון MMR. בשנת 1993 תארו KELSO וחבריו אירוע של שוק אנאפילקטי לאחר חיסון MMR. לאחר בדיקות נמצא שהגורם לאירוע היה רכיב

הג'לטין שבחיסון, המשמש לייצובו. בהמשך אוששה התצפית פעמים נוספות ביפן ובמדינות אחרות הן עבור רגישות להזרקה וכן עבור רכיבים ג'לטיניים במתן אוראלי. כיום רגישות לביצה אינה מהווה התווית נגד מוחלטת נגד חיסון MMR למעט רגישות שהביאה לתופעות לוואי חמורות. במקרה של חשש, יש לחסן את הילד תחת מעקב, למשל בחדר מיון.

חומרים שונים - רשימת החומרים העלולים ליצור תגובה אנאפילקטית היא אין-סופית, אך נציין מספר חומרים שכיחים.

אלבומין, דקסטרן ו-IVIG דווחו כמשרים תגובות אנאפילקטיות עקב יצירת קומפלקסים אימוניים או אגרגטים אימוניים. תרופות ציטוטוקסיות עלולות להפעיל מנגנון של חסינות תאית. במטופלים בריאליזה דווחו אירועי אנאפילקסיס ככל הנראה עקב ממברנות הדיאליזה המפעילות את מערכת המשלים.

אנאפילקסיס אידיופטית

מדובר בתגובה אנאפילקטית על בסיס לא ידוע היכולה להתרחש ללא אירועים מקדימים או סימנים מקדימים בכל רגע נתון. תגובה זו מתחלקת לשני סוגים: כללי ובצקתי (אנגיואדמי). קיימות 3 קבוצות חולים המסווגות לפי תדירות האירועים: כזו החווה את האירוע פעם אחת בלבד, כזו החווה אירועים ספורים עד 6 בשנה וכזו החווה אירועים תדירים מעל ל-6 בשנה. בחלק מהחולים יש גם נטייה לאורטיקריה (חרלת) כרונית או כזו המתרחשת רק בזמן האירוע. חצי מאוכלוסיית חולים זו הינה אטופית.

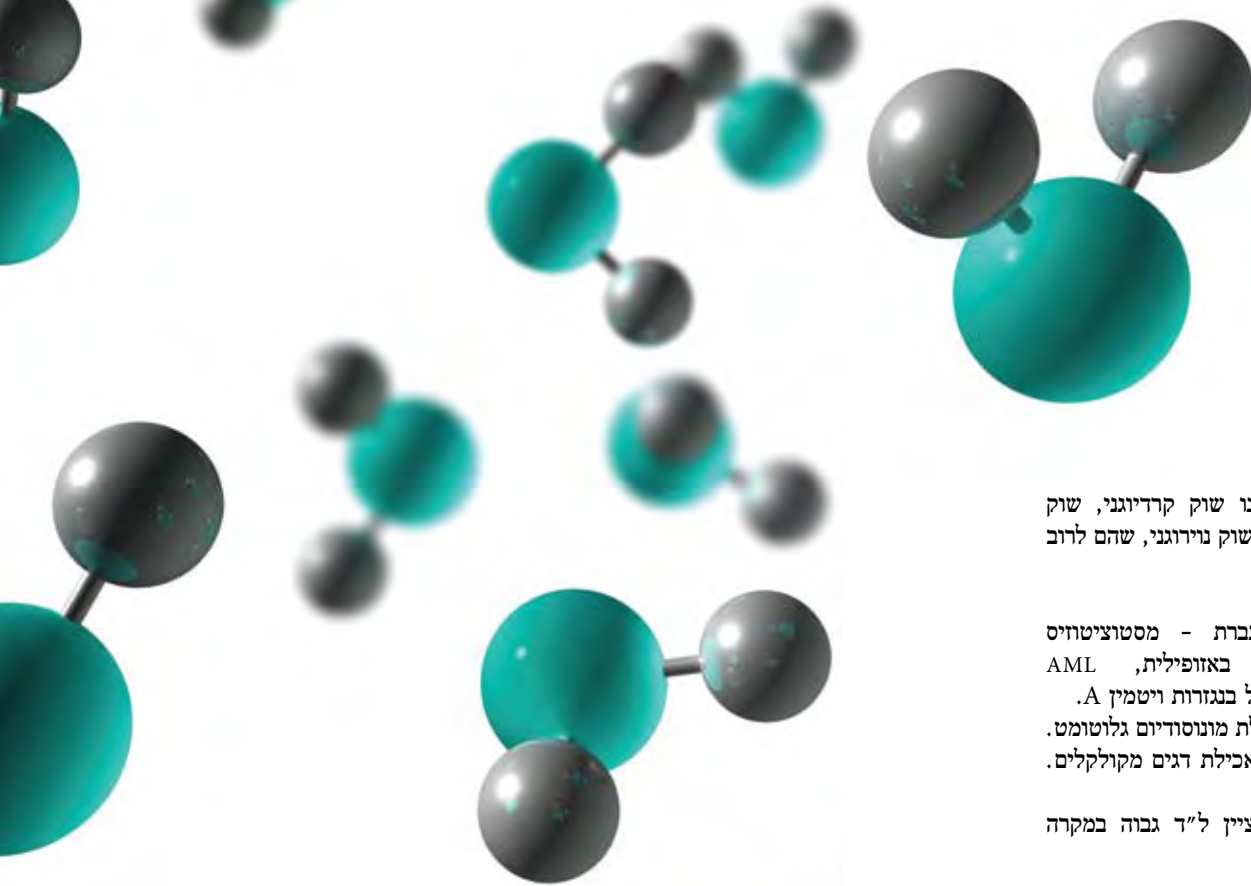
כל החולים הללו סובלים ממעורבות עורית בזמן התקף. 66 אחוז מהם חווים היצרות של דרכי נשימה, 40 אחוז ברונו-ספאזם, עשרים וחמישה אחוז - ירידה בלחץ דם עד התעלפות ו-20 אחוז סובלים ממעורבות של מערכת העיכול.

במקרים חוזרים ניתן לנסות להשיג שליטה בתופעה ע"י טיפול מונע בסטרואידים. העובדה שלא נמצא מקור ברור לתופעה אינה מצביעה על כך שלא קיים אחד כזה ויש לבצע ניסיונות חוזרים לזיהוי מקור התופעה.

אבחנה מבדלת

מספר מצבים עלולים לדמות שוק אנאפילקטי ולכן יש לשקול את קיומם על מנת לספק את הטיפול המתאים לחולה וזיהוי נכון של הבסיס למצבו.

למעשה, קיימות שתי דילמות אבחנתיות אפשריות. האחת, כשהחולה מגיע לאחר שהתסמינים חלפו ויש להחליט האם דובר באירוע אנאפילקטי. השנייה, כאשר החולה מגיע בשלב התסמיני ויש להבין האם אכן מדובר במצב של אנאפילקסיס.



שוק מסיבה אחרת הינו שוק קרדיוגני, שוק זיהומי, שוק המורגי או שוק נירינגני, שהם לרוב קלים לאיבחון.

האדמה - קרצינאיד.

הפרשת היסטמין מוגברת - מסטוציטוזיס סיסטמית, ליקמיה באופילית, AML פרומילוציטי תחת טיפול בנגזרות ויטמין A.

תסמיני מסעדות - הרעלת מונסודיום גלוטומט. הרעלת סאורין - עקב אכילת דגים מקולקלים. הרעלת סולפיטים.

פאוכרומוציטומה - לציין ל"ד גבוה במקרה זה.

בדיקות מעבדה

למעשה, מדובר באבחנה קלינית ואין צורך בבדיקות מעבדה. הבדיקה היחידה היכולה להקל על האבחנה הינה בדיקת רמת הטרפטאז בדם. טרפטאז הינו אנזים המופרש מתאי הפיטום בזמן פעילותם ורמתו במהלך שוק אנאפילקטי בדם עולה בצורה משמעותית. יעילותה של הבדיקה עדיין נמצאת תחת מחקר ורגישותה וייחודיותה עדיין לא ברורות לחלוטין. רמות טרפטאז בדם עולות 1-1.5 שעות מתחילת ההתקף ויכולות להישאר גבוהות עד 5 שעות. ניתן לזהות מטבוליטים של היסטמין בשתן במשך 24 שעות מתחילת ההתקף, ובכך מתאפשר חלון הזדמנויות גדול יותר לזיהוי המצב.

טיפול בזמן התקף

בחדר להתקף אנאפילקטי יש לסקור את הפה והלוע של החולה ולנסות לאתר בצקת באיזור הענבל או הלוע. יש לקחת סימנים חיוניים: דופק, לחץ דם ורוויון חמצן בדם. אם האירוע התרחש לאחר הורקת אלרגן ניתן לנסות חוסם ורידי בלחץ נמוך פרוקסימילית לאיזור ההזרקה. יש להשכיב את החולה על גבו כשרגליו מורמות באויר לצורך שיפור לחץ דם. במקרים בהם יש קושי בנשימה, יש לשקול היטב פעולה זו כיוון שהיא עלולה להקשות על עבודת הנשימה.

שימוש מהיר באפינפריין מהווה את הנדבך הראשון בטיפול. דרך המתן תלויה במצבו של החולה ובמיקום הטיפול. שימוש בבטא-אגוניסט נדרש רק במידה וקיימים תסמינים ריאתיים שלא הגיבו למתן אפינפריין. שימוש בחמצן במקרים

אלה משפר את מצב החולה ויעיל במידה והוא אפשרי.

בנוסף, שימוש בחוסמי H1 ו-H2 במשולב הודגם כיעיל ביותר לטיפול בסימנים עוריים ואף בתת לחץ דם. הטיפול במשלב יעיל יותר מהטיפול בכל אחד מהחוסמים לחוד.

שימוש בסטרואידים אינו יעיל בשלב הראשון של האירוע האנאפילקטי אך כיוון שלעיתים קרובות התגובה האנאפילקטית מחולקת לשני שלבים - שלב מיידי ושלב מאוחר לאחר גיוס התגובה הרלקתית - השימוש בסטרואיד לטיפול בשלב התגובה המשני חשוב ומתבקש.

ידידה מתמשכת בלחץ הדם שאינה מגיבה לטיפול תרופתי מצביעה על הסתת נפח נוזל מתוך כלי הדם לחלל הבין תאי עקב שינויי חדירות ודורשת לעיתים קרובות שימוש בנוזלים תוך ורידיים. במידת הצורך ניתן להוסיף שימוש בחומרים ואזופרסיביים.

טיפול חונק

מניעה מתבססת על זיהוי החומר שהביא לתופעה והימנעות ממנו ומקבוצות חומרים הדומות לו, אשר יכולות לגרום לשוק אנאפילקטי חוזר בתגובת צילוב (כגון אספירין ו-NSAID או פניצילין וצפלוספורינים).

בחולים הנדירים להם התקפים חוזרים ושכיחים של אנאפילקסיס אידיופתי, דווח על הצלחתם של טיפולים כרוניים בחוסמי H1 ו-H2 ואף בטיפול סטרואידלי לטווח ארוך במקרים הקשים יותר.

טיפול מונע במקרים של אלרגיה לרעלני

דבורניים הוא יעיל מאוד. הטיפול בהזרקת מינוני הרעלן ברמות הולכות וגדלות הוכח כיעיל ביותר ומהווה את אפשרות הבחירה במקרים אלה. כפי שנאמר טרם לכן - אחזקת מזוק אדרנלין (אפי-פן) בצמוד מהווה נדבך חשוב לטיפול אך מחקרים רבים הדגימו שחולים טוענים שאחזקת האפי-פן אינה נוחה עבורם ולכן לעיתים קרובות אינם נושאים אותו עליהם וכן שחלקם הגדול אינו יודע כיצד להשתמש בו במידה ויעלה הצורך. בנוסף, עד 20 אחוז מהחולים טענו שלא ישתמשו בו עקב חוסר היכולת לדקור את עצמם או מפחד שאינם עושים זאת באינדיקציה הנכונה. מסיבה זו, יש להקפיד על הדרכה נכונה לחולה או להוריו על מנת שהשימוש בתכשיר יתבצע בזמן הנכון ובצורה הנכונה וייתן תוצאות מועילות.

שימוש בצמיד רפואי

בארץ מדובר בתופעה נדירה יחסית אך שימוש באמצעי כלשהו שיכול לידע צוות רפואי בדבר אלרגיה לגורם ידוע כגון פניצילין או להסביר לצוות הרפואי את הבסיס למצבו של החולה, יכול להציל חיים. קיימים "צמיד רפואה" עליהם כתובה האבחנה של החולה ובארה"ב תועדו מקרים רבים של הצלת חיים על ידי אמצעי פשוט זה.

ד"ר יוסי רימר, מומחה ברפואת ילדים, מכבי שירותי בריאות

תזנת תינוקות מה חדש?

המלצות עדכניות להזנת תינוקות לאחר הלידה

פרופ' רם רייפן, ד"ר חנית לובצקי

בעריסה. עוד אנו יושבים על המדוכה במה שנוגע לקשר שבין הנקה לאלרגיה למזון, מתפרסמות עבודות המטילות ספק ביכולת להפחית מחלות אלרגיות כגון אסתמה על ידי הנקה בלעדית וממושכת. בינאר השנה התפרסם דו"ח קליני המחליף את נייר העמדה של האקדמיה לרפואת ילדים בארצות הברית² (מסמך זה מתייחס לתינוקות בסיכון גבוה למחלה אטופית (קרוב משפחה מדרגה ראשונה הסובל מאלרגיה) ולפיו הנקה לתקופה של ארבעה חודשים לפחות מונעת או מעכבת הופעת אטופיק דרמטיטיס, אלרגיה לחלב פרה ואירועי קוצר נשימה בילדות המוקדמת. אין כיום עדות מחקרית מספקת התומכת בהגבלה תזונתית לאם במהלך ההריון או ההנקה על מנת למנוע אטופיה במשפחות בסיכון.

קיימים מחקרים המוכיחים יתרון מניעתי מסוים בשימוש בתרכובת מזון על בסיס הידרוליזאט על פני חלבון חלב פרה, בחודשי החיים הראשונים בתינוקות הנמצאים בסיכון גבוה למחלות אטופיות, אם אינם יונקים באופן בלעדי. חשוב לומר שאין עוד להטיל מורא על אמהות המבקשות מטעמים שונים לשלב הנקה עם תמ"ל, בטענה הלא נכונה כאילו יתרונות חלב האם מתפוגגים ברגע שמשלבים תמ"ל. שילוב זה עדיף על מתן תמ"ל בלבד ואינו גורע מהרוב המכריע של יתרונות חלב אם.

אומגה 3 בהנקה ובתזונת האם בהריון

בעשורים האחרונים חל שינוי משמעותי ביחס בין הצריכה התזונתית של חומצות שומן מסוג אומגה 3 לבין הצריכה התזונתית של חומצות מסוג אומגה 6 (לרעת האומגה 3), מה שהשפיע, קרוב לוודאי, על ירידה בכמות חומצות שומן אלו בחלב אם. במחקרים השוואתיים נמצא כי במדינות המערביות, הרמה הממוצעת של חומצות שומן מסוג אומגה 3 בחלב אם נמוכה משמעותית מזו שבמדינות מזרח אסיה. לחומצות שומן אלו, כחלק מקבוצת ה-LC-PUFA (Long-chain polyunsaturated)

80- אחוז מהנשים בישראל מתחילות להניק לאחר הלידה. כ-50 אחוז מהנשים היהודיות ו-68 אחוז מהנשים הערביות ממשיכות להניק יותר משלושה חודשים. שיעורים אלה גבוהים מבעבר, מה שמסמן את קיומה של תודעה בקרב הנשים לחשיבות חלב האם כמזון האולטימטיבי בנקות.

האקדמיה לרפואת ילדים בארצות הברית ומשרד הבריאות הישראלי ממליצים על הנקה לתקופה של 12 חודשים. לאחרונה המליצה ועדת התזונה של ארגון רופאי הילדים על תוספת של מזון מוצק לתינוקות שגילם נע בין ארבעה לשישה חודשים, גם כאשר נמשכת ההנקה. ההחלטה האם להוסיף מזון מוצק צריכה להתחשב במאפייני התפתחותו המטורית ומשקל הילד כדי לקבוע מי "זכאי" למזון מוצק מוקדם יותר.

מי גדל יותר

תבנית הגדילה של תינוקות יונקים שונה מזו של תינוקות הניזונים מתרכובת מזון לתינוקות (תמ"ל). האחרונים גדלים בקצב גדול יותר מהתינוקות היונקים, אך שיעור הגובה הסופי אינו שונה. עקומות הגדילה שנמצאות בשימוש כיום מייצגות אוכלוסיית תינוקות מעורבת מבחינה תזונתית ואינן מתאימות באופן מדיק לתינוקות יונקים בלבד. ראוי להכיר תבנית גדילה של תינוקות יונקים על מנת לא להעביר את התינוק היונק לתמ"ל רק על סמך ירידה קטנה באחוזני המשקל, שכן לתזונה השונה יש מאפייני גדילה שונים. הסיבה לשוני בקצב הגדילה של יונקים קשורה כנראה בהרכב חלב האם שאינו הומוגני לאורך ההנקה. סיום ההנקה במקום שומני יביא לתחושת שובע אצל התינוק היונק, זאת לעומת תזונה בתמ"ל שבה ההרכב הוא אחיד וניתן להאכיל את התינוק בכמות גדולה יותר ומבלי שיהוש בשובע.

יתרונות ההנקה מוכחים במחקרים רבים שהתפרסמו בשנים האחרונות, החל בשיעור נמוך יותר של זיהומי אוזניים וכלה בסיכון קטן יותר למחלות



(fatty acids) יש חשיבות ביוכימית ותפקודית בהתפתחות מערכת העצבים בעובר ובתינוק. עבודות רבות הוכיחו שתוספת חומצות שומן אלו ובעיקר DHA (Docosahexaenoic acid) ו-EPA (Eicosapentaenoic acid) לכלכלת האם המיניקה מעלה את רמתן בחלב האם וזאת מבלי לשנות משמעותית את ריכוזן של חומצות שומן חשובות אחרות, כגון חומצה ארכידונית.

עם העלייה בריכוז DHA בחלב האם, הודגמה עלייה בריכוז החומצה גם בפוסטפולידים של פלזמת התינוק היונק. בשל ההשפעות המיטיבות המורכבות של חומצות שומן אומגה 3 גם לגבי האם (למשל, ההשפעה על פרופיל הליפידים) וההשפעה המצופה על התינוק היונק, מעשירות כיום נשים מיניקות רבות את תזונתן בחומצות שומן מסוג אומגה 3 ממקורות שונים.

מחקרים שבדקו השפעת תוספת אומגה 3 על התינוק היונק הדגימו שיפור בהתפתחות פסיכומוטורית בגיל 30 חודשים, כמו גם עלייה בתוצאות מבחני אינטליגנציה בגיל ארבע שנים, בהשוואה לתוספת של אומגה 6. עוד נצפה שיפור קל בהתפתחות השפה בגיל שנה או שנתיים בהשוואה לתוספת שמן זית (אומגה 9). ההכרה בחשיבות צריכת חומצות שומן מסוג אומגה 3 במהלך ההריון וההנקה הולכת ומתבססת וכיום מומלץ להעשיר את תזונת האם בחומצות שומן מסוג זה. עם זאת, המיטן היומי הרצוי לצריכה אינו ברור דיו. כיום מקובלת המלצה של שלוש מנות דג שומני בשבוע, ממקור לא מזוהם ונקי מכספית (כדוגמת סלמון או הליבוט). מקורות צמחיים לאומגה 3 הם: מרווה, פשתן, שמן קנולה ואגוז המלך, המכילים ALA (Alfa linolenic acid).

באשר לתמ"ל, עומדת בעינה המלצת משרד הבריאות לבחור בתמ"ל על בסיס חלב פרה כבחירה הראשונה, ורק במקרים של אלרגיה מוכחת לחלב ובהיעדר אלרגיה לסויה, ניתן לעבור לתמ"ל על בסיס חלבון סויה המכיל, כידוע, כמות פיטואסטרונגים גבוהה לעין שיעור מחלב אם.

תזונה וגדילה

רכיבי התזונה משמשים כאבני הבניין של הגוף הגדל והמתפתח וחיוניים לקיומו ולתפקודו. מכאן שהקשר בין התזונה והגדילה נראה ברור מאליו, אולם המנגנון המקשר בין השניים אינו ברור בשלמותו. על חשיבותה של תזונה מתאימה לתהליך הגדילה אפשר ללמוד בעיקר מאותם מקרים שבהם קיימת הפרעה באספקת הסידרה והתקנה, למשל ממחלקים שבוטעו במדינת מתפתחות שבהן קיים חוסר במזון או שכמות האנרגיה מהמזון הנאכל אינה מתאימה לצרכיו של התינוק הגדל. מחקרים אלה מראים כי תת תזונה של חלבון ואנרגיה מהווה את הסיבה השכיחה ביותר לעיכוב הגדילה בילדים. בנוסף, נמצא כי חסרים תזונתיים בויטמין A, ברזל ו/או אבץ גורמים לעיכוב הגדילה, גם כאשר צריכת האנרגיה והחלבון מספקת. משערים כי לרכיבי תזונה אלה השפעה ישירה על הגדילה, והשפעה ויסות ההורמונים בציר הורמון הגדילה, והשפעה עקיפה על ידי ויסות התיאבון וצריכת המזון.

אלרגיה למזון

שכיחותה של אלרגיה למזון בילדים מוערכת בשניים עד שמונה אחוזים. רוב האלרגיות מופיעות בשנה הראשונה לחיי הילדים. בילדים עם מחלות עור אטופיות קיימת שכיחות גבוהה יותר של אלרגיה למזון והשכיחות יורדת עם הגיל, ובמבוגרים הדיווחים נעים בין אחוז אחד לשני אחוזים. כל סוג מזון יכול לגרום לתגובות אלרגיות. בישראל יש מספר אלרגנים כמו חלב פרה, ביצים, בוטנים, אגוזים, סויה, דגנים, שומשום ודגים הגורמים לכ-95 אחוז מהאלרגיות למזון אצל ילדים. חשוב מאוד להדגיש שרוב האלרגיות לביצים, לחלב פרה, לסויה ולחזית (לא מדובר בצליאק), חולפות עד גיל שלוש שנים. עובדה זו מביאה לקיצור רשימת המזונות בגינם יש רגישות אלרגית מתמשכת והרשימה כוללת בוטנים, אגוזים, דגים ופירות ים וברוך כלל אלרגיות אלו נשארות לכל החיים. רוב האלרגנים עמידים לחימום ולכן, ברוב המקרים בישול המזון לא גורם להיעלמות התגובה האלרגית. אצל חלק ניכר מהילדים הסובלים מאלרגיה לביצים, הילד יכול לאכול ביצים הנמצאות בעוגות או בפשטידות ללא הופעת תגובה אלרגית. לעומת זאת, אם יאכל חביתה או ביצה רכה, תופיע התגובה האלרגית. הדבר נובע מהעובדה שחלבון הביצה רגיש לחימום ולכן בזמן אפייה בטמפרטורה גבוהה לזמן ממושך הוא מתפרק ולא גורם לתגובה. אלרגיה לחלב פרה היא האלרגיה השכיחה ביותר אצל תינוקות. מקובל להניח שבין אחוז אחד לשלושה אחוזים מקרב מהתינוקות סובלים מאלרגיה לחלב פרה. כמחציתם (קבוצה I), סובלים מאלרגיה מטפוס מידי, מתווכת נוגדי IgE, והשאר (קבוצה II) מאלרגיה מטפוס מאוחר ללא נוגדי IgE שבה התסמינים הם בעיקר של מערכת העיכול.

חשוב להבחין בין שתי הקבוצות בעת ביצוע תבחין עור לחלב פרה וסויה. לתינוקות מקבוצה I תגובה צולבת נמוכה לתחליפים על בסיס סויה ומעטים מהם רגישים גם לחלבון הסויה. לעומת זאת, אצל תינוקות הסובלים מאלרגיה בקבוצה II, התגובה הצולבת עם סויה היא גבוהה והם נזקקים לפורמולה על בסיס הידרוליזט של חלבון כתוספת או כתחליף להנקה. הברל נוסף מובהק בין שתי קבוצות אלו קשור למהלך הטבעי ולפרוגנוזה. בעוד שכמעט 100 אחוז מהילדים מקבוצה II יפתחו סבילות לחלב פרה עד גיל שנתיים-שלוש, הרי שרק 60-70 אחוז מהילדים בקבוצה I יפתחו סבילות עד גיל ארבע-חמש. בנוסף, יש מספר רב, גדל והולך, של ילדים מקבוצה זו שהם אלרגיים לחלב פרה לכל החיים.

תוספות חדשות לתזונה

כאשר ה-Gold standard הוא חלב אם, מנסות חברות המזון להעשיר את תרכובות המזון הקיימות בתוספים שונים על מנת להגיע קרוב ככל שניתן להרכב דומה לחלב האם.

חומצות שומן ארוכות בלתי רוויות - קיימת עדות מרעית משכנעת לגבי הקשר בין התוספת לבין חדות הראייה בפגים שקיבלו LC-PUFA. חשוב לומר שקיים שוני בין מוצרי החברות כאשר ליחסים בין אומגה 3 לאומגה 6 וכן בסך כל הכמות המוספת. טרם נאמרה המילה האחרונה בתחום זה, אך ברור שלמוחו המתפתח של התינוק בשנתיים הראשונות לחיי תוספת כזו עשויה להועיל.

סלניום - מינרל, אנטיאוקסידנט, מרכיב בקבוצת האנזימים גלוטתיון פרוקסידאז המפנה פקרוקסידים על מנת להגן על ממברנות התאים מנגזם חמצוני. תוספת סלניום משמעותית במיוחד כאשר רמות הסלניום נמוכות או בתקופות של האצה בגדילה ולכן התוספת חשובה בעיקר בפגים אשר חשופים יותר לנזק חמצוני מתמשך.

נוקלאוטידים - משמשים כפרוקורסורים לחומצות גרעין. רוב הנוקלאוטידים עוברים פירוק ומופרשים ורק כחמישה אחוזים מהם עוברים אינקורפורציה לרקמות, בעיקר בתקופה של גדילה מואצת. הפרסומים הרלבנטיים קושרים את הנוקלאוטידים המגיעים מהדיאטה להתמיינות וגדילה של תאי מערכת העיכול. יש מעט עדויות המעידות על השפעתם בשיפור בהגנה מפני מחלות לשלוליות. לתינוקות שהוחזו בפורמולה עם תוספת של נוקלאוטידים נמצאה רמה גבוהה יותר של נוגדנים נגד המופילוס אינפלואנזה B ודיפטריה אחרי חיסון, כלומר נמצאה תגובה אימונית יעילה יותר.

פרוביוטיקה - גם כאן טרם נאמרה המילה האחרונה. המחקרים אינם משתמשים בכמויות שוות וגם לא בסוגים זהים של פרוביוטיקה ולכן ראוי לא לדבר על פרוביוטיקה ככלל אלא על חיידקים ספציפיים או על תערובת ספציפית.

עבודות מהשנים האחרונות הראו שתוספת פרוביוטיקה היא בטוחה. הזנים הנמצאים בשימוש נרחב יותר מהאחרים הם הביפידובקטריים והלקטובצילוס. ייחוס התכונות החיוביות של שני חיידקים אלה קשור בתחרות עם חיידקים פתוגנים, למרות שלא ניתן כלל להשוות בין כמות החיידקים הניתנים בתכשירים הפרוביוטיים השונים למספר החיידקים ליחידת שטח במעי. יצירת חומצות אורגניות - חומצה לקטית וחומצה אצטית וירידה בחומציות (PH) בחלל המעי קשורה כנראה במניעת התרבות החיידקים הפתוגנים.

העבודות היותר משכנעות לגבי פרוביוטיקה בילדים כוללות ירידה בחומרה ובמשך של שלשול חריף ומניעה של שלשול הקשור בטיפול אנטיביוטי (כולל זיהום בקלוסטרידיום דיפצילה). כמו כן, נרשמה ירידה בשכיחות ובחומרת NEC (Necrotizing Enterocolitis) בפגים.

פרה-ביוטיקה - גישה חדשה יחסית לשימור המאזן של פלורת חיידקי המעי, הקשורה בהוספת אוליגוסכרידים לתרכובות מזון לילדים. אוליגוסכרידים אלה שורדים את המעבר בקיבה ובמעי הדק ומגיעים למעי הגס ולשימוש על ידי חיידקי המעי הגס.

חלב האם מכיל באופן טבעי אוליגוסכרידים שהם בעלי פעילות פרה-ביוטית. כיום נעשה ניסיון להגיע לנסיגות חלב האם על ידי הכנסת השילוב של גלקטואוליגוסכריד קצר השרשרת (GOS) ופרוקטואוליגוסכריד ארוך ששרשרת (FOS) לפורמולות.

מעט מידע קיים לגבי פרה-ביוטיקה ומן המעט הקיים ניתן ללמוד על אפשרות של ירידה בשיעור אטופיק דרמטיטיס בשישה החודשים הראשונים לחיים ושיפור בתגובה החיסונית.

חשוב לציין שכמות גדולה מדי של פרה-ביוטיקה עלולה להביא למאזן שלילי של מים בתינוק, בדומה למתן סיבים תזונתיים.

ויטמין A+D - ההמלצה למתן תוספת ויטמין A יחד עם ויטמין D בשנת החיים הראשונה במדינת ישראל מבוטלת. מעתה ההמלצה היא למתן 400 יחידות בינלאומיות של 3D לכל תינוק המקבל הנקה מלאה או תמ"ל באופן חלקי בשנת החיים הראשונה. אם התינוק מקבל הונה מלאה בתרכובת מזון לתינוק, יש לתת 200 יחידות בינלאומיות ליום בלבד.

פרופ' רם רייפן, מומחה למחלות דרכי עיכול ותזונה בילדים, בית הספר למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית.

ד"ר רותית לובצקי, מומחית ברפואת ילדים, בית חולים דנה, המרכז הרפואי תל אביב

..... רשימת מקורות

1. BMJ 2007 335:815-20
2. PEDIATRICS 2008;121:183-191



רוצה לישון

אבל לא יכול

לעייפות כרונית יש פתרון תרופתי. צריך להגדיר אותה כהלכה ולהבדיל אותה מעייפות הנובעת מהפרעות נשימה או מכאבים שונים

ד"ר אמיר שינברג

מחסור בשעות של שינה איכותית גורם להפרעות למידה וזיכרון, לבעיות קשב וריכוז, לבעיות התנהגות ולסף תסכול נמוך. גורמים חיצוניים היכולים להביא למצב זה כמו רעש, עומס בלימודים, שעת אפס, פעילות חברתית עניפה וכדומה, ניתנים לטיפול בצורה מערכתית. לעומת זאת גורמים פנימיים המתבטאים כהפרעה באיכות או בתזמון השינה, דורשים בדרך כלל מעורבות של הצוות הרפואי¹.

הפרעות באיכות השינה, יכולות להגרם עקב כאבים, מחלות שונות כגון דלקת אוזניים, כאבי בטן, כאבי מפרקים, אסתמה וכו'. מצבים מציקים אלו גורמים להתעוררויות חוזרות המונעות שינה מרעננת, דהיינו, אינן מאפשרות למלא את החסר בשעות שינה שהצטבר במרוצת היום. במקרים אלו לא מדובר בהפרעת שינה ראשונית והגורם המטפל הינו בדרך כלל רופא הילדים או רופא המשפחה.

הפרעות שינה ראשוניות הפוגעות באיכות השינה בקרב ילדים הן, בעיקר, הפרעת נשימה חסימתית תוך שינה (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) ותנועות רגלים מחזוריות תוך שינה (Periodic limb movement syndrome). הפרעות אלו מאובחנות באמצעות בדיקה פוליסומנוגרפית במכון השינה ומופנות לטיפול בהתאם לתוצאות.

פגיעה משמעותית באורך זמן השינה יכולה להגרם על ידי הפרעה בתזמון השינה, כלומר, הפרעה במחזור הצירקדי. להפרעה זו שני ביטויים עיקריים: הראשון והפחות שכיח שבהם הנו מחזור שינה מקדים. הלוקים בהפרעה זו יתעוררו בשעות הבוקר המוקדמות, בסביבות ארבע - חמש בבוקר, מבלי יכולת להמשיך לישון, לרוב, ללא קשר לשעה בה הלכו לישון בפועל.

ההפרעה השכיחה יותר של בעיית תזמון השינה הינה מחזור שינה דחוי ובה יתמקד הדיון במאמר.

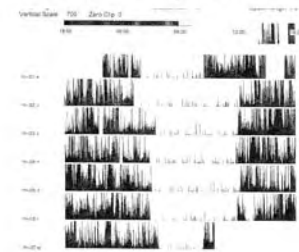
מחזור שינה דחוי (Delayed Sleep Phase Syndrome)

מחזור שינה דחוי הוא הפרעה הגורמת למחסור שינה כרוני והיא אופיינית יותר אצל מתבגרים ומבוגרים צעירים, אולם יכולה להופיע גם אצל ילדים בגיל הרך.

בכדי להבין תופעה זו יש מקום לרענן מספר עובדות רקע. הקוצב המרכזי של הגוף, השעון הביולוגי, ממוקם בהיפותלמוס ב-SCN (Suprachiasmatic nucleus) והרכבו הגנטי



Actigraph Recording -DSPS in a 10 years old child -



תמונה 1. רישום אקטיגרף של ילד בן 10 שנים עם מחזור שינה דחוי. כל שורה מייצגת יממה משעה 18:00 ועד 18:00 שלמחרת, העמודות מייצגות שעות. ניתן לראות בכיור שבמרבית הלילות הילד נרדם ב-2:00 לאחר חצות או מאוחר יותר (הרישום הצפוף הכהה להיות דליל)

הטיפול

מטרת הטיפול היא להסיט את השעון הביולוגי על מנת שיחפוף לשעון החיצוני. ניתן לעשות זאת על ידי חשיפת החולה לאור חזק למשך כשעה עד שעתיים כל בוקר עם השכמה. הבעיה עם פתרון זה היא שאותם אנשים הלוקים במחזור שינה דחוי, אינם מסוגלים לסבול דרך טיפול זו ולעמוד בה.

הפתרון המקובל כיום הינו טפול פומי במלטונין, הפועל כתכשיר בעל אפקט היפנוטי קל ובעיקר כתכשיר כרונוביולוגי המסדיר את המחזור הצירקדי. מנסיונו ומנסיון אחרים עם תכשיר זה בילדים, בבני נוער ומבוגרים האפקט^{5,6,7,8} הוא חיובי ביותר, על אחת כמה שלדעת רוב החוקרים תופעות הלוואי הן מועטות וקלות. עם זאת, מדובר בטיפול הנמשך כמה חודשים, לרוב עד לחופשת הקיץ, שלאחריה חלק מהחולים מצליח להסתדר ללא תוספת טיפול אך חלק נכבד, נזקק לו שוב. בהמשך, כשחולפת תקופת ביה"ס, סדר היום מאפשר בדרך כלל גמישות גבוהה יותר לגבי שעות עבודה והלימוד, המאפשרת פשרה בין תזמון השינה לסדר היום.

ד"ר אמיר שינברג, מנהל יחידת הילדים במכון לרפואת שינה ועייפות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

בחצות, כאשר מרבית האנשים נמים במיטתם, השעון הפנימי בחולים אלו מכונן למספר שעות קודם לכן. כלומר, המחזור הצירקדי מתוזמן לשלב בו הוא מגביר את הערנות, ומונע מהם להירדם, גם אם צברו מחסור בשעות שינה בלילות הקודמים. חשוב להדגיש, שללוקים במחזור שינה דחוי אין יכולת לפצות עצמם על שעות שינה חסרות על ידי הרדמות מוקדמת יותר³. התוצאה היא שהם נרדמים בשעות מאוחרות ביותר ועקב כך מתקשים בדרך כלל להתעורר בשעות המקובלות בבוקר. במרוצת הזמן הם צוברים מחסור משמעותי בשעות שינה, על כל ההשלכות הנבעות מכך. מאפיינים נוספים של הסובלים מתסמונת זו הם חוסר תאבון בשעות הבוקר ובמקביל יכולת ריכוז טובה יותר בשעות אחה"צ. אפשר לתאר זאת כך: הם ישנוניים מאוד בשעות הראשונות של היום ו"מתעוררים" לקראת שעות הצהריים, למרות שמעשית היו ערים כל הזמן. בני נוער הלוקים בתסמונת זו, חייבים לעמוד בסדר יום המוכתב על ידי שעות ביה"ס. התוצאה היא שהם מאחרים לכיתה לעיתים קרובות, לרוב מספר פעמים בשבוע ובחלק מהמים אף לא מגיעים לביה"ס. על רקע זה מתפתחות בעיות התנהגות, עצבנות יתר וחוסר סובלנות.

ככל הנראה יש לתופעה זו גם רקע גנטי, שכן התברר שמחזור שינה דחוי שכיח יותר במשפחות מסוימות ובחלק מהמקרים ניתן אף לאתר את החסר הגנטי.

האבחנה

האבחנה המקובלת נעשית על ידי ניטור שעות השינה והעירות באמצעות יומן שינה ואקטיגרף, שהנו אביזר דמוי שעון, הנענר בדרך כלל על היד והוא בעל יכולת לרישום פנימי של תזוזות היד כפונקציה של זמן. עם תום הבדיקה פורקים את הממצאים למחשב ומקבלים גרף, המראה בבירור באלו שעות היתה תנועתיות יד מרובה (שעות עידות) ובאלו שעות תנועות יד בודדות בלבד (שעות שינה). מממצאי הגרף ניתן להעריך בצורה אובייקטיבית את שעת ההרדמות, ההשכמה וסך שעות השינה הממוצעות ליממה. ניתן, אמנם, לבדוק גם את רמת המלטונין ברוק, ברם או בשתן לאורך היממה, אך בדיקה זו יקרה ומסורבלת ומשמשת כמעט תמיד לצורכי מחקר בלבד (תמונה 1).

ידוע בחלקו. ל-SCN מובילות מסילות רטיקולוהיפואלמיות שמוצאן מתאים ברשתית המבריליים בין אור לחושך ואינם מטיפוס קנים או מדוכים. כאשר מתחיל להחשיך, מקבל ה-SCN איתות לכך והוא מעביר גירוי עצבי למסילות הסימפטיות בצוואר ומשם לבלוטת האיטרוכל (Pineal gland) שבמוח האחורי. בעקבות הגירוי הבלוטת מפרישה את הורמון המלטונין. המלטונין מופרש עם תחילת החשיכה ורמתו מגיעה לשיא בסביבות 2-3 לפנות בוקר, שעה בה טמפרטורת הגוף יורדת למינימום. משעה זו ואילך רמתו של המלטונין יורדת בהדרגה עד לשעות הבוקר. המלטונין מסמן לאברי הגוף הפנימיים מתי יום ומתי לילה. גם בבעלי חיים הפעילים יותר בשעות הלילה, כמו מכרסמים שונים, רמת המלטונין גבוהה בשעות הלילה. בקיץ, כאשר הימים ארוכים, משך הפרשת המלטונין קצר יחסית בהשוואה לעונת החורף ולילותיה הארוכים.

מהם הגורמים הקובעים את ישנוניותו של האדם? החוקר השוויצרי Borbely הצג, בשלהי שנות ה-80, תיאוריה המקובלת עד היום², המדברת על מערכת גומלין בין שני מחזורים, ההומאוסטטי והצירקדי. המחזור ההומאוסטטי ישיר יותר וקובע שכל שאנו ערים יותר זמן כן תגבר ישנוניותו - כמעט באורח לינארי. ברמה הנדירטרנסמיטורית, ישנוניות על רקע מחסור בשעות שינה נובעת, כפי הנראה, מהשפעה מצטברת של אדנוזין על המערכת העצבית המרכזית, בעיקר באזור ה-Basal Forbrain, דרך יצירה מוגברת של רצפטורים 1A לאדנוזין³. המחזור הצירקדי מהווה גורם נגדי לנטייה לישנוניות הנגרמת עקב המחזור ההומאוסטטי, כלומר, גורם מעורר. כך, כשבשעות הערב המקדמות, כאשר אנו ערים כבר כ-12 שעות ויותר והיינו יכולים כבר ללכת לישון, המחזור הצירקדי גבוה ומגביר את הערנות. התופעה של עייפות יתר בשעות אחר הצהריים המקדמות, מתרחשת כאשר המחזור הצירקדי במגמת ירידה.

מהי הבעיה המרכזית של הלוקים במחזור שינה דחוי?

הבעיה המרכזית היא תפקוד לא תקין של השעון הביולוגי. במקרים אלו חל איחור בהפרשת המלטונין ואיחור בתחילת הלילה הפנימי. מצב זה ניתן גם לתיאור כ"Jet Lag" כרוני. לדוגמה,

רשימת מקורות

1. O'Brien LM, Gozal D. Neurocognitive Dysfunction and Sleep In Children: Form Human To Rodents. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1-15.
2. Borbely AA, Achermann P, Trachsel L, Tobler I. Sleep Initiation and Initial Sleep Intensity: Interactions of homeostatic and Circadian Mechanism. *J Biol Rhythms*. 1989 Summer; 4:149-60.
3. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology* 2004;73:379-396.
4. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Liu X, Hayakawa T, Kamei Y, Takahashi K. Poor Compensatory Function for Sleep Loss as a Pathogenic Factor in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep* 2000 23:553-8.
5. Szeinberg A, Borodkin K, Dagan Y. Melatonin Treatment in Adolescents with Delayed Sleep Phase Syndrome. *Clin Pediatr* 2006 45:809-18.
6. Dagan Y. Circadian Rhythm Sleep Disorders (CRSD) In Psychiatry- A Review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39:19-27.
7. Dagan Y, Yovel I, Hallis et al. Evaluating The Role Of Melatonin In The Long-Term Treatment Of Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS) *Chronobiology Int* 1998;15:181-90.
8. Wyatt JK. Delayed Sleep Phase Syndrome: Pathophysiology and Treatment Options. *Sleep* 2004;27:1195-1203.



רגליים עקומות

**הדעות חלוקות בנוגע לצורך בטיפול
בעיוות הגורם להליכה כשכפות
הרגליים פונות כלפי פנים. מאמר זה
סוקר את הגורם להיווצרות עיוות זה
ומסכם בסקירת עמדות לגבי הצורך
בהתערבות**

פרופ' אברהם גאנל



אני בובה ושמי ימימה-מה
פרועה אני שנה תמימה-מה
כולם אומרים לי כי אני יפה
רק רגלי הן עקומות נורא

שיר הילדים של בלהה יפה על הבובה ימימה ורגליה העקומות ליווה את ילדותי ואת ילדות ילדנו. המודעות לצורת הרגליים ולצורת ההליכה של הילד גדולה בארצנו החמה, שבה רגלי הילדים חשופות. חשיפת הרגליים בגינה, בים או בכריכה מאפשרת תצפית על צורת העמידה, ההליכה והריצה והיא כנראה ההסבר לתשומת הלב הרבה המוקדשת לנושא זה, יותר אולי מאשר בארצות קרות. חלק מהבדיקה הגופנית של ילוד כוללת בדיקת ציר הרגליים ומנח כפות הרגליים וגם במעקב הנוסף אחר צמיחת התינוק והילד אזורים אלה נבדקים. על צורת הבדיקה נרחיב בהמשך.

קיימת מחלוקת בין רופאי הילדים וגם בקרב האורתופדים לילדים באשר למהלך הטבעי של עיוותים בציר הרגליים של ילדים. יש הגורסים שהזמן יתקן הכול ולראייה משתמשים במשפט הנפוץ "אז איפה כל המבוגרים עם הרגליים העקומות?". לכן, מציעים רופאים אלה מחד מעקב ללא טיפול, או "הזנחה מבוקרת של הטיפול" ומאידך, הסבר מקיף להורים בדבר הסיכוי לשיפור עצמוני (ספונטני) עם הזמן. יש הגורסים שיש לטפל בעיוותים אלה ולו בכדי להפחית לחץ משפחתי ולחץ חברתי בתקופות שהן קריטיות להתפתחות הילד.

ההבדלים בגישות הטיפול נובעים, בין השאר, מהכרת המהלך הטבעי של עיוותים אלה, הנוטים לתקן עצמם עם הזמן וכן מנטייה לזלזל בחשיבות של בעיה אסתטית שאינה מפריעה בהכרח מבחינה מכנית להליכה ולריצה.

בסקירה הנוכחית נתרכז בנושא המנח וההליכה כשכפות הרגליים פונות כלפי פנים, מצב הנקרא באנגלית Intoeing gait.

Intoeing gait

התנוחה העוברית האופיינית היא ברכיים כפופות וכפות רגליים הפונות כלפי פנים. תנוחה זו משתנה בהדרגה לאחר הלידה. הברכיים מתיישרות וכפות הרגליים פונות כלפי חוץ.

בחלק קטן מהילודים נותר עיוות שבו כפות הרגליים ממשיכות לפנות פנימה. מצב זה יכול לנבוע או מעיוות במבנה כפות הרגליים או מעיוות על ציר הסיבוב של עצמות השוק, או משילוב של שני העיוותים.

באופן רגיל, הגבול החיצוני של כפות הרגליים ישר. כאשר הגבול החיצוני של כף הרגל מעוגל, מצב הנראה לעתים ככף רגל דמוית בננה, מדובר במצב הנקרא באנגלית Metatarsus varus או Fore-foot adduction. בתינוק ניתן לטפל במצב זה על ידי סדרת גבסים מתקנים המכוונים למתוח את הצד הפנימי של כף הרגל ולאחר כששה שבועות טיפול ניתן להשיג תיקון מלא. לאחר מכן יש לשמור על התיקון באמצעות נעליים בעלות "ציר ישר" או באמצעות "נעלים הפוכות".

כאשר העיוות הוא בשוק, הוא נקרא Internal tibial torsion. מנח זה מוחמר כאשר התינוק ישן על הבטן, ברכיו מיושרות וכפות רגליו פונות כלפי פנים או שהוא ישן בתנוחה שברכיו מקופלות מתחת לבטן, עכוזו מורם וכפות רגליו מופנות כלפי פנים. כידוע, כיום ההמלצה היא להשכיב תינוק על הגב כדי להקטין את הסיכון ל"מוות בעריסה" ולמרות זאת, תינוקות רבים מושכבים על הבטן. מבחינה מכנית-אורתופדית שכיבה על הגב גורמת לכפות הרגליים לפנות כלפי חוץ ולהפעיל על עצמות השוק כוח מפתל ומתקן לכוון סיבוב חיצוני.

בילדים גדולים יותר עלול להתפתח העיוות בשוק משנית לשיבה על הברכיים, מצב שבו כפות הרגליים פונות כלפי פנים. בתינוקות בהם שיעור העיוות בשוקיים גדול, ניתן להשתמש בסד לילה שבו כפות הרגליים מקובעות במנח, הולך וגובר, של סיבוב חיצוני.

יש סדים קשיחים שבהם הנעליים מקובעות לפס אלומיניום קשיח הנקרא על שם דניס-בראון ויש סדים דינמיים מסוג CRS. הדרכה להימנעות משיבה על הברכיים חשובה להפחתת הכוחות המעוותים הפועלים על הרגל.

יש לזכור, כי הצמיחה המהירה ביותר של הילד מתרחשת בגיל שנה, בהמשך קצב הצמיחה יורד בהדרגה, עד לתאוצה החלה בגיל ההתבגרות. בשנים הראשונות לחיים, הצמיחה המהירה יכולה להיות כרוכה ביצירת

עיוות שלא היה קיים קודם לכן ובתיקון מהיר של עיוות קיים וזאת בהתאם לכוחות הפועלים על העצם הצומחת. עקב כך חשובה ההדרכה וההמנעות משיבה על הברכיים. מניסיוני, קצב הצמיחה המהיר עוזר לנו לתקן במהירות גדולה יחסית עיוותים אשר ללא טיפול יתקנו עצמם, לפחות חלקית, תוך מספר שנים. זוהי הסיבה שהח"מ ואחרים גורסים שכדאי לטפל בסדי לילה מתקנים ולהשיג ריפוי מלא תוך מספר חודשים ובכך למנוע לחץ חברתי שימשך שנים רבות.

הליכה כשכפות הרגליים פונות כלפי פנים יכולה לנבוע גם מבעיה במפרקי הירכיים. מצב זה נקרא

Increased Internal femoral torsion או femoral anteversion. מצב זה שכיח יותר בילדות מאשר בבנים והוא מוחמר במצב של ישיבה בצורת האות W. בצורת ישיבה זו העכוז מונח על הרצפה, הברכיים מקופלות מצדי הגוף והצד הפנימי של כפות הרגליים מונח על הרצפה. ישיבה בצורת האות W עלולה לגרום להתפתחות עיוות שלא היה קיים בעבר וכן למנוע שיפור ספונטני שמתרחש אם יושבים בישיבה מזרחית או ברגליים פשוטות לפנים. יש ילדים המתרגלים לשבת בצורת חצי האות W כמו בפסל המפורסם של בת הים הקטנה. במקרה כזה מתפתח עיוות רק בצד אחד ורק כף רגל אחת פונה כלפי פנים. מוכרים גם מצבים בהם יש שילוב של עיוות בעצם הירך ועיוות בציר עצמות השוק. בעבר ניסו מכשירים שונים לתיקון צורת הליכה כשכפות הרגליים פונות פנימה באמצעות מתקנים שונים, כולל קפיצים המחברים לחגורה בחלק העליון ולנעל בחלק התחתון. השימוש בקפיצים אלה אבד מהפופולריות שלו. באם עד גיל 10 שנים אין תיקון בעיוות, יש המטפלים בניתוח לתיקון העיוות הסיבובי בירך.

בדיקה

צורת הבדיקה של עיוות סיבובי ברגליים בתינוק כוללת הושבת התינוק על ברכי האם, כשברכיו כפופות, ובדיקת מנח כפות הרגליים יחסית למרכז הברך. באופן רגיל כפות הרגליים פונות לפנים או כלפי חוץ. בדיקה מהימנה יותר היא השכבת התינוק על הבטן, כיפוף הברכיים ומבט מעל על ציר אורך כף הרגל וציר אורך הירך Thigh-foot angle. באופן רגיל, ציר זה צריך להיות ישר או שכפות הרגליים פונות כלפי חוץ. אם כפות הרגליים פונות כלפי פנים יחסית לציר אורך הירך, מדובר בעיוות סיבובי כלפי פנים של השוקיים. בדיקת אנטהוורסיה מוגברת

של מפרקי הירכיים נעשית בשכיבה על הבטן כשמפרקי הירכיים מיושרים והברכיים כפופות. במצב זה בודקים את הסיבוב כלפי פנים ואת הסיבוב כלפי חוץ המתרחש במפרק הירך.

באופן רגיל, שיעור הסיבוב פנימה זהה לשיעור הסיבוב כלפי חוץ. כאשר הסיבוב פנימה מוגבר בהשוואה לסיבוב החיצוני ניתן לדבר על אנטהוורסיה מוגברת. בילדים גדולים יותר ניתן לבחון את צורת ההליכה, לאורך קו ישר שנוצר ממגע המרצפות האחת בשנייה. באופן רגיל בהליכה כפות הרגליים מופנות כלפי חוץ בשיעור 10 מעלות. כדאי לבדוק את צורת ההליכה כשהילד מתקרב לבדוק וגם מאחור, כשהילד מתרחק מהבדוק.

לסיכום: הספרות המודרנית, כפי שהיא מתבטאת בספרים עדכניים באורתופדיה של ילדים, גורסת שאין צורך לטפל בעיוות הגורם להליכה כשכפות הרגליים פונות כלפי פנים, מאחר ומרבית העיוותים מתקנים עצמם עם הזמן עד גיל 6 או 10 שנים, אך לעתים העיוות בשוקיים נותר עד לגיל ההתבגרות. הדעה המשתקפת בספרות זו היא ששינוי הרגלי ישיבה ושינה גורמת רק לעימות בין הילד לבין ההורים ורק סדי לילה מתקנים "נסבלים יחסית". יחד עם זאת, אותם ספרים מקדישים עמודים רבים לשיטות האבחון הרנטגניות של עיוותים אלה, תוך שימוש בצילומי טומוגרפיה ממוחשבת וכן הם מקדישים פרקים גדולים על השיטות הניתוחיות הנבחרות לתיקון העיוותים הללו, שנותרו לאחר גיל 10 שנים.

דעת המחבר שונה. לאור ניסיון רב שנים כדאי להשתדל לפתור את הבעיה בגיל מוקדם ובאמצעות שינוי הרגלי ישיבה ולפי הצורך, תוך שימוש בסדי לילה. רצוי מאד לסיים את הטיפול עד גיל 3 שנים, עוד לפני שהילד הולך לגן ילדים ובוודאי לפני שהוא הולך לבית ספר. המתנה עד גיל 10 שנים, תוך תקווה שהעיוות יסתדר מעצמו, חושפת את הילד ומשפחתו לשנים ארוכות של לחץ חברתי, אי-וודאות בדבר סיכויי התיקון והרגשת אין אונים ותסכול כאשר יש לבסוק צורך בניתוח.

פרופ' אברהם גנאל, מנהל היחידה לאורתופדיה של ילדים, ביה"ח ספרא לילדים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

דום נשימה חסימת בשינה בילדים - האם זה רק קצה הקרחון?

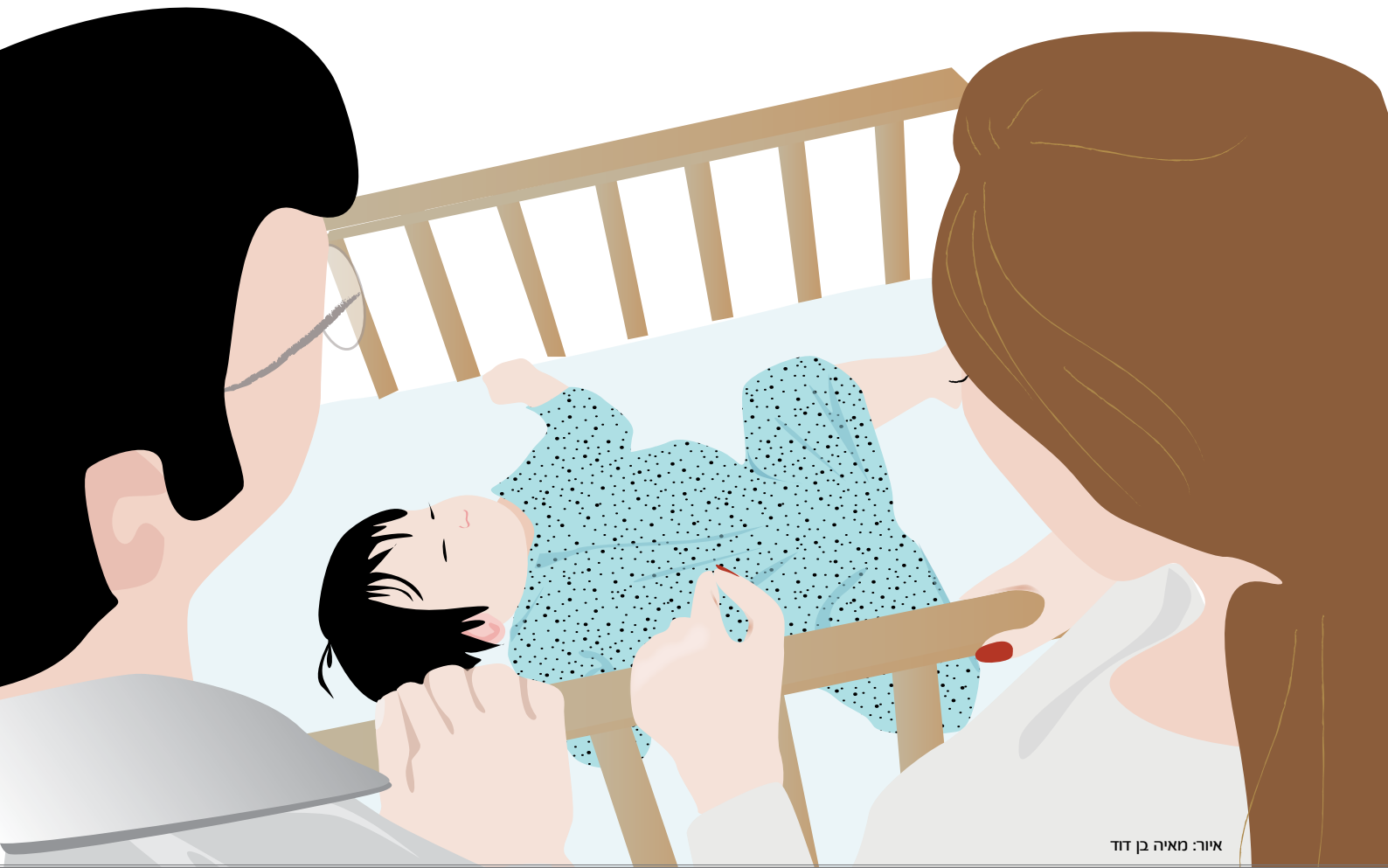
הפרעות נשימה בשינה בילדים מהוות בעיה שכיחה, העשויה לגרום לסיבוכים משמעותיים באם אינה מאובחנת ומטופלת בזמן

ד"ר ארנון אליצור

כולנו נושמים טוב יותר כשאנו ערים. בעת שאנו ישנים ובפרט בשינה עמוקה, מתרחשים שינויים פיסיולוגיים, הכוללים ירידה בנפח ובקצב הנשימה, ירידה בדחף הנשימתי ועלייה בתנגודת דרכי האוויר. כל אלה הופכים את הנשימה לפחות יעילה. במהלך שנת REM, הנשימה הופכת לבלתי סדירה, מתח שרירי הנשימה יורד ויעילות הנשימה פוחתת עוד יותר. על כן, כל מחלה

המערבת את דרכי הנשימה עלולה להחמיר בעת שינה. יתרה מכך, גם בעיות נשימתיות אשר אינן באות לידי ביטוי במהלך היום, עשויות להתבטא בשינה. בילדים, הפיסיולוגיה של הנשימה, מבנה בית החזה והאנטומיה של דרכי הנשימה העליונות שונים מאשר במבוגרים. בילדים קיימים רפלקסים נשימתיים יחודיים, למשל תגובה דו-שלבית להיפוקסיה המתחילה בעלייה באוורור

אך מסתיימת בדיכוי נשימתי. לילדים יש גם סף יקיצה גבוה יחסית ושכיחות גבוהה של הפסקות נשימה מרכזיות. לבית החזה בילדים היענות גבוהה יחסית לרקמת הריאה, תכונה הגורמת לתנועה פרדוקסלית של בית החזה בעת שאיפה ועבודת נשימה מאומצת יותר, בפרט בשנת REM. הלרינקס ממוקם גבוה והרקמה הלימפתית של השקדים והאדנואידים גדלה מהלידה ועד גיל 12 שנים. בגילאי 2-8



איור: מאיה בן דוד

שנים השקדים והאדנואידים הם הגדולים ביותר יחסית לגודל דרכי האוויר העליונות ונדרשת הפעלה של שרירי דרכי הנשימה העליונות על מנת לסייע בשמירת דרכי אוויר פתוחות. כל אלה הופכים את ההערכה והטיפול בהפרעות נשימה בשינה בילדים, ליחודיות.

SDB (Sleep disordered breathing)

SDB הינו מונח המתאר ספקטרום של מצבים, אשר מתבטאים בחסימה בדרכי האוויר העליונות. טווח התסמונות נע בין BPS (Benign primary snoring), דרך UARS (Upper airway resistance syndrome), ומסתיים ב-OA (Obstructive sleep apnea). BPS הינו מצב בו יש נחירות כרוניות אך אלו אינן מלוות בהפסקות נשימה, יקיצות חוזרות, או הפרעה אוורורית. ב-UARS קיימת עלייה בהתנגדות לזרימת האוויר המתבטאת בנשימה פרדוקסלית ויקיצות חוזרות, אך אין אירועים של הפסקות נשימה. דום נשימה חסימתי בשינה (OSA) הינו מונח המתייחס לאוסף של אירועים חוזרים של חסימה חלקית או מלאה של דרכי האוויר העליונות בזמן השינה¹. בניגוד למבוגרים, בהם בדרך כלל מתרחשים אירועים חוזרים של הפסקות נשימה מלאות המסתיימות ביקיצה, בילדים פעמים רבות קיימת חסימה חלקית אך ממושכת של דרכי האוויר, אשר על פי רוב אינה מביאה ליקיצה. אירועים אלה גורמים להפרעה באוויר ולפגיעה באיכות השינה. השכיחות של Primary snoring בילדים נעה בין 10 ל-20 אחוז ושכיחות OSA היא של כ-2-3 אחוז. התסמונות מתרחשת בכל הגילאים ובאופן שווה בבנים ובבנות.

בניגוד למבוגרים, בהם השמנה היא הגורם העיקרי ל-OA ולמרות שהשמנת יתר הופכת לבעיה נפוצה יותר ויותר בילדים בחברה המערבית, מרבית הילדים הסובלים מ-OA אינם שמנים ולעיתים אף סובלים מתת-שגשוג. בילדים, דום נשימה חסימתי בשינה קשור בדרך כלל להגדלת השקדים והאדנואידים. ואכן, שיא השכיחות של OSA בילדים הינו בגילאים בהם השקדים והאדנואידים הם הגדולים ביותר ביחס לגודל דרכי האוויר, אולם התסמונות אינה תוצאה רק של שקדים ואדנואידים מוגדלים אלא גם של גורמים נוספים – מוסקולריים המשפיעים על מתח השרירים בדרכי האוויר העליונות. הפרעת נשימה בשינה יכולה להתבטא גם בתניקות מתחת לגיל שנה, אולם בגיל זה היא תלויה בגורמי סיכון השונים מאלה

שבילדים גדולים יותר והקשורים יותר בסביבת הילד ובהרגלי השינה שלו.

קליניקה

מרבית הילדים עם SDB נוצרים בליה. סימפטומים נוספים כוללים שינה לא רגועה, שינויי תנוחה תכופים ולעיתים אף השתנקויות והפסקות נשימה מתוך שינה. בנוסף, תיתכן הזעה מרובה בזמן השינה והרטבה לילית בגיל מתקדם גם בילדים שכבר נגמלו. במהלך היום, ילדים אלו נוטים לנשום דרך הפה בלבד, הם בדרך כלל עייפים מהרגיל (קשה להערים בבוקר והם נוטים להירדם בבית הספר) ויתכנו שינויי התנהגות (עצבנות, חוסר יכולת להתרכז).

סיכומים

ילדים הסובלים מ-SDB צורכים שירותים רפואיים יותר מילדים בריאים. צריכת שירותים רפואיים בכלל וכאלה הקשורים לתחלואה של דרכי הנשימה בפרט, מתחילה כבר מספר שנים קודם לאבחנה ואפילו בשנה הראשונה לחיים² ובאה לידי ביטוי בביקורים בבתי חולים, בשימוש בתרופות למחלות של דרכי הנשימה ובהפניות ליועצים בתחום רפואת יריות ילדים ורפואת אף אוזן גרון. פרט לכך, הפרעת נשימה בשינה פוגעת גם בבריאות הכללית והנפשית של ההורים, דבר שיכול להיות משמעותי להתפתחות הילד. בנוסף לכך, להפרעת נשימה בשינה עלולות להיות השלכות ארוכות טווח.

אי ספיקת לב ימני על רקע יתר לחץ דם ריאתי, הייתה בעבר ממצא שכיח בילדים עם OSA. כיום, עם המודעות הגוברת לתסמונות ואבחנה בשלבים מוקדמים יותר, ממצא זה הפך נדיר. יחד עם זאת, באחוז ניכר של ילדים עם OSA ניתן למצוא ירידה משמעותית במקטע הפליטה ובתנועתיות דופן חדר ימין, גם בהיעדר סימנים קליניים של אי ספיקת לב³. הפגיעה בחדר ימין ואפילו אי ספיקת לב קלינית, משתפרים באופן ניכר לאחר הוצאת השקדים והאדנואידים.

גם תת-שגשוג היה בעבר ממצא שכיח יותר בילדים עם OSA. אחת הסיבות האפשריות לכך היא הפרעה בציר של הורמון הגדילה. כמו אי ספיקת לב ימני, גם תת-שגשוג הוא ממצא נדיר כיום בילדים עם OSA. אולם, גם בהיעדר השפעה ניכרת על מדדי גדילה בעת האבחנה, ניתן למצוא הפרעות בציר של הורמון הגדילה בילדים עם SDB והוצאת שקדים ואדנואידים מובילה לעלייה ב-IGF-1 ולהאצה בגדילה⁴. אחד הסיכומים ארוכי הטווח הנחקרים ביותר,

מתייחס להשפעת SDB על הפרעות התנהגות וליקויים קוגניטיביים. במאמר שפורסם כבר לפני כ-120 שנים בשם: "On some causes of backwardness and stupidity in children" תיאר וויליאם היל מלונדון, את הקשר בין הגדלת הריקמה הלימפית בנוזלפרינקס ובין הפרעות בריכוז. מאז, הקשר בין SDB ובין ירידה קוגניטיבית והפרעות בריכוז ובהתנהגות תואר רבות. לפני 10 שנים נבדקו ילדים בכיתה א', אשר ציוניהם היו באחוזון העשירי הנמוך בכיתתם⁵. שאלון ובדיקת אוקסימטריה לילית הדגימו כי הפרעת נשימה בשינה מאשר בקבוצה זו בשכיחות גבוהה בהרבה מאשר באוכלוסיית ילדים בריאים בני אותו גיל. הממצא המעניין עוד יותר היה שילדים עם הפרעת נשימה בשינה אשר עברו הוצאה של השקדים והאדנואידים, הדגימו שיפור ניכר בציוניהם בשנה שאחר כך, בעוד שילדים שלא עברו ניתוח או אלו ללא הפרעת נשימה בשינה לא הדגימו שיפור דומה.

בנוסף לליקויים קוגניטיביים, גם הפרעות קשב וריכוז, עצבנות והתנהגות אימפולסיבית תוארו בהקשר ל-SDB. במחקר אחד, בוצעה פוליסומנוגרפיה בילדים אשר אוכחנו כסובלים מ-ADHD על פי קריטריונים של DSM-4. לאחר שהודגמה הפרעת נשימה בשינה בדרגה קלה חולקו הילדים ל-3 קבוצות⁶. באחת טופלו הילדים בריטלין, בשנייה הם עברו הוצאה של השקדים והאדנואידים ובשלישית נותרו הילדים ללא טיפול. הממצא הבולט של המחקר היה שבילדים שעברו ניתוח, מדדי הריכוז וההתנהגות השתפרו יותר מאשר בילדים שטופלו בריטלין.

המנגנון הפתופיסיולוגי העומד בבסיס הפרעות ההתנהגות והליקויים הקוגניטיביים אינו ברור. הוצעו מספר מנגנונים אפשריים. חלקם טוענים שהסיבה נעוצה באירועים חוזרים של היפוקסיה בעוד אחרים תולים זאת בשינה לא רציפה בשל יקיצות חוזרות. לאחרונה הוצע מנגנון נוסף המשער כי ליקויים קוגניטיביים והתנהגותיים נגרמים מעלייה בזרימת הדם המוחית, הנובעת מהיצרות כלי דם במוח בחולים אלה⁷.

אולם, ההשלכות של SDB אינן מוגבלות רק לתחום הקוגניטיבי וההתנהגותי. לאחרונה תואר הקשר בין הפרעות נשימה בשינה ובין התסמונת המטבולית⁸. במבוגרים, נמצא קשר בין OSA ובין תנגודת לאינסולין ומאפיינים אחרים של התסמונת המטבולית ללא תלות בהשמנת יתר. בילדים שאינם שמנים וסובלים מדום נשימה חסימתי בשינה, נמצאו שינויים בפרופיל שומני הדם ובמדדי דלקת דוגמת CRP, אך לא נמצאה עלייה בתנגודת לאינסולין.

טבלה 1. ילדים הנמצאים בסיכון לסיבוכים לאחר ניתוח

Table 1: Risk factors for postoperative respiratory complications in children with OSAS undergoing adenotonsillectomy¹

- Age younger than 3 years
- Severe OSAS on polysomnography
- Cardiac complications of OSAS
- Failure to thrive
- Obesity
- Prematurity
- Recent respiratory infection
- Craniofacial anomalies
- Neuromuscular disorder

בנוסף, בילדים עם OSA נמצאו ערכי לחץ דם גבוהים מבילדים בריאים, גם במהלך השינה וגם לאורך היום, דבר העלול להעמידם בסיכון למחלות לב וכלי דם כמבוגרים.

אין ספק, כי מגוון המערכות הנפגעות בילדים עם SDB והפתולוגיה הנגרמת להם לטווח ארוך עדיין אינה ידועה ומחקרים נוספים ארוכי טווח נחוצים כדי לשפר את הבנתנו ואת יכולת המעקב והטיפול שלנו בחולים.

מעבר לכך, גם האבחנה הפוליסומנוגרפית בין נורמלי לפתולוגי עדיין אינה ברורה. מחקרים הראו לאחרונה כי בילדים עם Primary snoring יש אחוז גבוה יותר של הפרעות ריכוז ובעיות התנהגות מאשר בילדים שאינם נחרים⁹. יש אשר אף העלו את השאלה האם הקטגוריה של BPS בילדים בכלל קיימת, או במילים אחרות, האם היא אכן שפירה¹⁰. האיגוד האמריקאי לרפואת חזה פרסם קריטריונים פוליסומנוגרפיים לפני למעלה מ-10 שנים¹¹ ומאז נעשו נסיונות נוספים להגדיר מה נורמלי ומה פתולוגי בפוליסומנוגרפיה בילדים¹². אולם למרות התקדמות שחלה בנושא, עדיין לא

קיימת סטנדרטיזציה מלאה של כל הפרמטרים הפוליסומנוגרפיים לצורך הגדרת SDB והדבר מביא לשימוש בקריטריונים שונים על ידי מעבדות שונות. מעבר לכך, גם בקריטריונים שהוגדרו היטב, עדיין לא ברור אם לפרמטרים פוליסומנוגרפיים אשר אינם תקינים סטטיסטית יש גם משמעות קלינית. לפיכך, יתכן ובקשר שבין חומרת SDB על פי פוליסומנוגרפיה ובין תופעות קליניות, אנו רואים רק את קצה הקרחון.

אבחנה

אנמנזה ובדיקה גופנית אינם יעילים באבחון, אך חיוניים לאיתור ילדים עם חשד ל-SDB על פי סימפטומים ליליים ויומיים. בהיעדר מודעות של רופאים בקהילה לנטיית אנמנזה מכוונת לאיתור SDB, יתכן תת-אבחון של ילדים רבים הסובלים מהבעיה¹³. מעקב לילי אחר ריווי הדם בחמצן, הקלטות וידאו או אודיו ביתיות לאורך הלילה ופוליסומנוגרפיה למשך מספר שעות שינה במהלך היום (Nap study) יעילים רק במידה ומודגמת פתולוגיה¹. אולם בדיקה תקינה עדיין לא שוללת הפרעת נשימה משמעותית בשינה. לפיכך, בדיקת הבחירה לאבחון דום נשימה חסימתי בשינה היא פוליסומנוגרפיה לילית מלאה. שיטה זו היא היעילה ביותר כיום לאבחון SDB אולם גם היא רחוקה מלהיות אופטימלית. הבדיקה דורשת ציוד יקר וכוח אדם מיומן. היא אינה זמינה בכל מקום ובשל מגבלות של אמצעים וכוח אדם התורים לבדיקה עשויים להיות ארוכים. כפי שכבר הוזכר, בילדים עדיין חסרה סטנדרטיזציה מלאה של פרמטרים שונים בבדיקה ואבחנה ברורה בין תוצאה תקינה לכוו שעשויה לגרום לפתולוגיה, חסרה.

טיפול

הוצאת השקדים והאדנואידים (T&A) מהווה בדרך כלל את הטיפול הראשוני בילדים הסובלים

מדום נשימה חסימתי בשינה והיא יעילה במרבית המקרים, אולם עדיין לא קיימים קריטריונים ברורים להפניה ל-T&A. ילדים הנמצאים בסיכון לסיבוכים לאחר ניתוח (טבלה 1) צריכים לעבור את הניתוח באשפוז. לאחר הוצאת השקדים והאדנואידים מתרחשת בדרך כלל האצה בגדילה ובעלייה במשקל גם בילדים שלא סבלו מבעיות משקל. גם הפרעות ההתנהגות והשינויים הקוגניטיביים משתפרים בדרך כלל לאחר הטיפול, יחד עם השיפור בשינה ובנשימה. חלק מהילדים יודקו למעקב ולעיתים יש צורך בבדיקה נוספת במעברת השינה.

טיפולים תרופתיים יכולים להוות לעיתים אלטרנטיבה או תוספת לטיפול כירורגי. הרקמה הלימפית בשקדים ובאדנואידים עשויה בקולטנים לסטרואידים וללוקוקורטיקואידים. טיפול בסטרואידים לאף ובאנטגוניסטים לקולטנים ללוקוקורטיקואידים נמצא יעיל בהקטנת הרקמה הלימפית בנופרינקס ובישפור מודי נשימה בשינה בילדים עם SDB בדרגה קלה לפני ואחרי ניתוח¹⁴.

לסיכום: הפרעות נשימה בשינה בילדים מהוות בעיה שכיחה, העשויה לגרום לסיבוכים משמעותיים באם אינה מאובחנת ומטופלת בזמן. למרות המידע הרב המצטבר בשנים האחרונות, אנו עדיין רחוקים מלהכיר בהיקף האמיתי של הבעיה. נדרשים מחקרים נוספים בכדי לעשות סטנדרטיזציה של מודים פוליסומנוגרפיים, לאתר סף פתולוגי בעל משמעות קלינית, לזהות את מגוון המערכות העשויות להיפגע ולגבש קריטריונים ברורים להתערבות טיפולית, על מנת להביא לשיפור באיכות חיי הילד ולמנוע סיבוכים מאוחרים.

ד"ר ארנון אליצור, מומחה ברפואת ריאות ילדים, מכון ריאות ואלרגיה ומעברת השינה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2002;109(4):704-12
2. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Freidman B, Goldbart AD, Tal A, Reuveni H. Elevated morbidity and health care use in children with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):55-61
3. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. Pediatr Pulmonol. 1988;4(3):139-43
4. Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. Pediatrics. 2002;109(4):e55
5. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. Pediatrics. 1998;102(3 Pt 1):616-20
6. Huang YS, Guilleminault C, Li HY, Yang CM, Wu YY, Chen NH. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. Sleep Med. 2007;8(1):18-30
7. Hill CM, Hogan AM, Onugha N, Harrison D, Cooper S, McGrigor VJ, Datta A, Kirkham FJ. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function.

- Pediatrics. 2006;118(4):e1100-8
8. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(10):1142-9
9. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, Raffield TJ, Gozal D. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. Pediatrics. 2004;114(1):44-9
10. Guilleminault C, Lee JH. Does benign "primary snoring" ever exist in children? Chest. 2004;126(5):1396-8
11. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153(2):866-78
12. Sivan Y. Normal polysomnography in children and adolescents. Chest. 2005;127(3):1080
13. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Ooi T, Fung F, Kennedy D. Are sleep problems under-recognised in general practice? Arch Dis Child. 2004;89(8):708-12
14. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Pediatrics. 2006;117(1):e61-6

רשימת מקורות

טיפול נשימתי לא פולשני בילדים חולי SMA

מחלת SMA הינה מחלה ניוונית
גנטית. ניתן לטפל בכשל נשימתי
המתלווה למחלה גם בצורה לא
פולשנית, באמצעות הנשמה וכיוח

ד"ר הודה מוצפי



בתחילת חודש ספטמבר יתקיים בארץ הכנס הרב תחומי הראשון שידון במחלת ה-SMA (Spinal Muscular Atrophy) על היבטיה השונים (ראה מסגרת נפרדת). האורח הראשי בכנס יהיה פרופ' ג'ון באך, המנהל הרפואי של המרכז להנשמה לא פולשנית ושיקום נשימתי בבית החולים האוניברסיטאי ניוארק בניו-ג'רזי ופרופ' בבית הספר לרפואה של University of Medicine & Dentistry of New Jersey.

מחלת ה-SMA

(Spinal Muscular Atrophy)

מחלת ה-SMA הינה מחלה גנטית אוטוזומלית רצסיבית. שכיחות המחלה היא אחד לששת אלפים או לעשרת אלפים ילודים (ע"פ מקורות שונים). מספר הנשאים של הגן הפגום באוכלוסיה הכללית מגיע לכדי אחד ל-45. המדובר במחלה ניוונית, הנובעת מפגיעה בנורונים המוטוריים הממוקמים בחוט השדרה. תאים אלה משפיעים על השרירים הרצוניים האחראיים לפעילויות כגון זחילה, הליכה, שליטה בראש, בצוואר וכליפה. כתוצאה מחולשת שרירי בית החזה, אוורור לקוי של הריאות וכוח שיעול חלש, החולים סובלים מדלקות ריאה חוזרות ואי ספיקה נשימתית מתקדמת, המהווה את סיבת המוות העיקרית במחלה זו.

הסיבה להתפתחות המחלה היא היעדר גן חלבון החיוני לחיותם של תאי העצב היוצאים מעמוד השדרה ומעצבבים את השרירים. על פי תפקודו מכונה חלבון זה בשם חלבון ההשרדות של תאי עצב מוטוריים (SMN-Survival Motor-Neurons). ללא חלבון זה, עלולים תאי העצב הללו להתנוון ובסופו של דבר למות. ב-5 אחוז מהחולים הגן אמנם קיים אך עבר מוטציה. SMN משפיע כנראה על שרירים שונים בגוף, אך ההשפעה הבולטת ביותר היא על אלה הסמוכים לגו: הכתפיים, הגפיים והגב. החולשה ברגליים בדרך כלל בולטת יותר מזו של הידיים ולעתים מתגלים קשיים בבליעה ובנשימה. היכולת לחוש (עצבים תחושתיים) והכושר השכלי אינם נפגעים כלל ולעתים קרובות הילדים פקחים ביותר ומאד חברותיים.

בדרך כלל יש קשר בין זמן הופעת הסימפטומים

ואורך חיי החולה. ככל שהתופעות מוקדמות יותר, המחלה קשה יותר. עד היום אין מרפא למחלה ועיקר המאמץ מכוון למניעה וטיפול מידי בזהומים ובדלקות במערכת הנשימה ומניעת סיבוכים אורטופדיים, סיבוכים קרדיאליים וסיבוכים אחרים. טיפול תמיכתי זה שיפר את תוחלת ואיכות החיים של החולים בצורה משמעותית. יש היום בארץ חולים עם SMA type II שחיים מעל גיל 30 שנים וסיימו לימודים אקדמיים גבוהים.

ההנשמה הלא פולשנית

פרופ' באך הוא מומחה בעל שם עולמי וחלוץ בשיקום חולים עם ניוון שרירים. הוא תומך נלהב בהנשמה לא פולשנית וכתב מספר ספרים בנושא זה ובנושא הטיפול הכוללני בחולים עם מחלות נירומוסקולריות. כמו כן, הוא מטפל בחולים מכל רחבי ארה"ב והעולם, הסובלים מהפרעות נשימתיות עקב ניוון שרירים.

את דרכו המקצועית החל פרופ' באך בסוף שנות ה-70 ב-Goldwater Memorial Hospital בניו יורק, שהיה ידוע בגישתו הייחודית לטיפול בחולי פוליו. חולי פוליו שאושפזו בבתי חולים כתוצאה מכשל נשימתי חוברו ל"ריאות ברזל" ונותרו מרותקים למיטתם בבית החולים. בבי"ח Goldwater נקטו הרופאים בשיטה חדשנית להנשמה: הם חברו 270 חולי פוליו למכונת הנשמה דרך פומית ומצאו שהטיפול יעיל. פיתוח זה שחרר את החולים מריאת הברזל ומהצורך להיות מאושפזים בבית החולים. בשנת 1981 הציג פרופ' באך טכנולוגיה זו לעמיתיו באוניברסיטת Poitiers בצרפת. יחד שכללו את השיטה בהחדרת קטטרים לנחיריים מצד אחד ומן הצד השני למכונת הנשמה. חברי הצוות התנסו בשיטה בעצמם ומצאו שהיא עובדת היטב. ההנשמה הלא פולשנית נמצאה יעילה גם ביום וגם בלילה.

לפי פרופ' באך, ההנשמה והכיוון הן שתי שיטות המונעות כשל נשימתי וללא שיטות אלה פיוס קנה הנשימה (טרכיוסטומי) הוא בלתי נמנע. הוא משתמש בעבודתו במכשור פשוט ונייד, כמו ספירומטר להערכת התפקוד הריאתי, אוקסימטר למדידת ריכוז חמצן, מכשיר למדידת תחמוצת החמצן הננשף ומכשיר למדידת כוח השיעול. על פי תוצאות ההערכה הוא מחליט באם יש צורך בתוספת

הנשמה ומשעל שעוזר בכיוו. היתרון הראשון במעלה בהנשמה לא פולשנית הוא ניידות המכשיר ושימוש ללא כאב. פרוצדורת השימוש בו מכונה IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation). אויר ניתן דרך קנולה לאף או מסכה לאף או הפה בהתאם לצורך. ישנם אנשים הזקוקים להנשמה באופן קבוע ואחרים במצבים מסוימים בלבד (לדוגמא בזמן זיהום בדרמי הנשימה או אחרי ניתוחים). למעשה, חולים במחלות ניוון שרירים מגיעים, בסופו של דבר, למצב בו הם זקוקים לעזרה בהנשימה בעיקר בלילה עקב היפונטילציה. חלקם גם מגיעים למצב בו הם נזקקים להנשמה ברוב שעות היום, עם התקדמות חולשת השרירים.

הסיבה השנייה העיקרית לסיבוכים ריאתיים בחולי SMA היא אי היכולת לפנות הפרשות עקב שיעול חלש ולא יעיל. פרופ' באך תומך בשימוש במכשירים שעוזרים בכיוו, בעיקר ב"משעל" (In-Exsufflator or Cough Assist), מכשיר המפעיל לחץ חיובי על דרכי הנשימה שמאוויר את הריאות ואחר כך יוצר במהירות לחץ שלילי. פעולה זו מדמה את השיעול ומעלה את הליחה למעלה ובסיוע של פיזיותרפיה ידנית החולה מפנה את ההפרשות יותר בקלות. גם ילדים צעירים מאד יכולים ללמוד לכיח בשיטה זו. השימוש הביתי בהנשמה לא פולשנית ומשעל עם ניטור רווי חמצן, מונע אישפוזים רבים של חולים נירומוסקולרים ומאריך את חייהם.

פרופ' באך מאמין שכל חולה צריך להיות מטופל על ידי מטפל המתמחה בטיפול נשימתי, המסוגל להעריך, ללמד, לאמן ולצייד את החולה בכלים הנוצצים לו. הטיפול בחולים אלה דורש צוות רב תחומי המומחה בסיבוכים המופיעים אצל חולים נירומוסקולרים.

במכון הריאות בשניידר פועלת מרפאה המטפלת בחולים עם SMA ומחלות נירומוסקולריות אחרות לפי גישתו של פרופ' באך. במרפאה צוות רב תחומי הכולל רופאי ריאות, פיזיותרפיסטית, דיאטנית, עובדת סוציאלית ומעבדה לתפקודי ריאה. הצוות עובד בשיתוף הדוק עם מחלקות האישפוז, טיפול נמרץ, המכון לפיזיותרפיה, מרדמים, נירולוגים, אורתופדים, גסטרואנטרולוגים וקרדיולוגים. מנסיונו, גישה זו מונעת אישפוזים ומשפרת את איכות החיים של החולים.

ד"ר הודה מוצפי, רופאת ילדים, מומחית ברפואת ראות ילדים, מכון הראות, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקוה

ב-3 בספטמבר 2008 תתקיים עמותת משפחות SMA ישראל את הכנס הרב תחומי הראשון ל-SMA, בכנס המכניה, ביום ציון השנה למותה של יובל לזין אשר נפטרה מהמחלה. הכנס מיועד לרופאים מומחים הקשורים באיתור מוקדם של מחלת ה-SMA והטיפול בה; גינקולוגים, רופאים מומחים בגנטיקה, רופאי ילדים, מומחים בתחומי הריאות, נירולוגיה, גסטרואנטרולוגיה, אורתופדיה, שיקום, נאנטולוגיה ופיזיותרפיסטים. פרטים נוספים באתר ההרשמה לכנס www.events.myreg.co.il/sma

זיהומים נגיפיים עולים

הרפואה המודרנית נדרשת להתמודד עם מחלות אשר הודברו לכאורה: גילוי נגיפים חדשים, תפוצה נרחבת של נגיפים מוכרים ואלימות חריגה של נגיפים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון - באמצעות פיתוח גישות חדשות ויצירתיות

פרופ' אלה מנדלסון

המחלות הנגיפיות היו איתנו מאז ומעולם. כבר בימי קדם, תועדו מגפות ותוארו מחלות אשר באותו זמן מקורן לא היה ידוע, ואילו כיום אנו יודעים לשייכן לנגיפים. הנגיפים, בניגוד לרוב החיידקים, הם אורגניזמים טפיליים לחלוטין המסוגלים להתרבות אך ורק בתוך תאים חיים, תוך שימוש במערכות האנזימטיות התאיות לצורך התרבותם. לכן, נגיפים בדרך כלל מותאמים באופן מאד ספציפי לסוג התאים ולאורגניזם המשמש להם כמאכסן. התאמה זו הושגה על ידי קו-אבולוציה, במהלכה "למד" הנגיף לנצל את מנגנוני התא, התא מצידו פיתח אמצעי הגנה והגנה, מנגד, פיתח מנגנונים שנועדו לנטרל את מנגנוני ההגנה של התא.

השימוש שעושים הנגיפים במנגנוני התא המאכסן לצורך התרבותם, מקשה מאד על פיתוח תרופות אנטי-ויראליות, שכן פגיעה במנגנונים אלה תפגע גם בתא עצמו והתרופה תהיה טוקסית. מסיבה זו, לא קיימות כמעט תרופות אנטי נגיפיות המקבילות לתרופות האנטיביוטיות שפותחו כנגד חיידקים ואסטרטגית המלחמה במחלות הנגיפיות הינה בדרך של מניעה, אם על ידי חיסונים או באמצעים אחרים. החל מאמצע שנות החמישים של המאה העשרים, עת פותחו תכנסו לשימוש החיסונים כנגד נגיף הפוליו, החלה תקופה אופטימית בה נדמה היה שניתן להתמודד בהצלחה עם כל המחלות הנגיפיות בעזרת חיסונים. הדוגמא הבולטת ביותר להצלחת אסטרטגית החיסון הינה מחלת האבעבועות השחורות הנגרמת על ידי נגיף Smallpox. המחלה הודברה בעזרת מבצע חיסון עולמי ומה שחשוב יותר, הנגיף עצמו לא שרר בטבע ומאז סוף שנות השבעים לא נרשמו מקרי תחלואה. הנגיף עדיין נשמר תחת אבטחה כבדה ופיקוח בינלאומי במעבדות הלאומיות של ארה"ב ורוסיה - מדינות, שפיתחו אותו כאמצעי ללחמה ביולוגית-ועדיין קיים חשש שגורם קיצוני כלשהו יעשה בו שימוש למטרות. זו, לגבי מחלות נגיפיות אחרות, הצלחת

החיסונים הייתה חלקית: מחלת הפוליו כמעט ונעלמה מן העולם, אולם נגיף הפוליו קיים ושוורד ומתפרץ מדי פעם במדינות שבהן הכיסוי החיסוני אינו מספק. מחלות החצבת, האדמת והחזרת כמעט שנעלמו בעולם המערבי אולם בארצות המתפתחות, בהן כמעט ולא מחסנים כנגד מחלות אלו, התחלואה עדיין רבה. באופן פרדוכסלי, אנו עדים היום להופעה חוזרת של מחלות אלו גם בארצות בהן נהוג חיסון חזק על רקע גישות עקרוניות כנגד חיסונים, כפי שיוסבר בהמשך.

במהלך שנות השמונים והתשעים של המאה העשרים החלה התפכחות שנבעה מהופעתם של נגיפים חדשים, כגון נגיף HIV הנדון למחלת האיידס ומגיליים של נגיפים שלא היו מוכרים קודם לכן, כגון נגיף הפטיטיס C. גילויים אלה התאפשרו הודות לשיטות אנליטיות ומולקולריות מתקדמות שהתפתחו בשנים אלו ואשר אפשרו גילוי של כמויות זעירות ביותר של לחיבנים פעילים או חומצות גרעין ספציפיות. תופעת "הכפר הגלובלי" ורשתות הדיור באינטרנט אפשרו קבלת מידע מהיר ומיידי על התפרצויות תחלואה חריגה בכל פינה בעולם וחקירה מהירה של גורמי ההתפרצות. כך זוהו נגיפים חדשים, כגון נגיף ה-SARS אשר הופיע "יש מאין" והתפשט במהירות ברחבי העולם, ונגיף שפעת העופות AH5N1 שהופיע לראשונה בהונג-קונג בשנת 1997. נגיף זה הפך לגורם איום ראשון במעלה משהובנה הדרך בה נגיף שפעת שמקורם בעופות גרמו לפנדמיות בעבר ויגרמו בודאי בעתיד. מגבלות החיסונים הוכרו לאחר שהתברר שקיים קושי רב ליצור חיסונים כנגד נגיפים רבים כלל נגיף HIV, תהליך אישורם לשימוש ארוך ויקר במיוחד והסיכוי למכירות בהיקף גדול אינו מובטח.

רבות מדובר היום על "זיהומים נגיפיים עולים", אולם יש להבין כי לא תמיד מדובר בנגיפים חדשים אשר לא היו ידועים בעבר או במחלות חדשות. לעתים, מדובר בחזרתן של מחלות אשר נדמה היה שהודברו, בעלייה משמעותית בפעילות נגיפים אשר

בעבר היו מוגבלים בתפוצתם, או באלימות חריגה של נגיפים מוכרים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון שהרפואה המודרנית יצרה.

ניתן לתאר מספר תהליכים שגרמו לתופעת הזיהומים הנגיפיים העולים:

1. מעבר של נגיפים מבעלי חיים לאדם (זואונוזיס)
 2. התפשטות עולמית של נגיפים המועברים על ידי חרקים (בעיקר יתושים)
 3. שינוי אנטיגני מהותי בנגיפים הומניים מוכרים, שהפך אותם לאלימים או נפוצים יותר
 4. גילוי של נגיפים שלא היו מוכרים מקודם בעזרת שיטות מודרניות מתקדמות
 5. עלייה בדיווחים על תחלואה כתוצאה משיפור בשיטות האבחון
 6. עלייה במודעות להדבקות תוך-רחמיות והרצון למנוע מומים מולדים
 7. עלייה באלימות וקטלניות של נגיפים מוכרים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון
 8. חזרתן של מחלות נגיפיות, שכמעט הודברו בעזרת חיסונים
- נסקוד ונביא דוגמאות לכל אחד מתהליכים אלה.

נגיפים חדשים שלא הדביקו את אוכלוסיית האדם בעבר

נגיפים אלה לא הופיעו "יש מאין" אלא עברו לבני אדם מבעלי חיים (תופעה הנקראת זואונוזיס). המעבר כרוך, בדרך כלל, בשינוי גנטי אחד - או בשינויים אחדים - שחל בנגיף ואשר אפשר לו להיכנס לתאים האנשיים ולהתרבות בהם. אין זה ברור כלל וכלל מהם השינויים אלה וכיצד התרחשו, אולם ברור למדי שאירועים כאלה, שהינם חלק מן התהליך האבולוציוני של הנגיפים, קרו בעבר, קורים בהווה וימשיכו לקרות גם בעתיד. ככל שתגדל חשיפת המין האנושי למיני בעלי חיים שלא נחשף להם בעבר וככל שתגדל יכולת הנגיף להתפשט לאוכלוסיות אנושיות חדשות כפי שמאפשר אורח החיים בעולם כיום, כן סביר שמחלות כאלו תופענה ותתפשטנה ברחבי

התפשטות עולמית של נגיפים המועברים על ידי חרקים [Arthropod-borne viruses-] [Arboviruses]

בעולם המודרני קיימת תנועה בינלאומית ערה לא רק של אנשים אלא גם של סחורות. חלקן נשאות עימן נגיפים כנוסעים סמויים: יתושים הדוועים כווקטורים מעבירי מחלות קשות עוברים מיבשת ליבשת באמצעות מטוסים. מטעני צמיגים משומשים שהתמלאו במים והפכו למזגרת יתושים מועברים בספיטת מטען, ועוד. נגיפים המועברים על ידי היתושים, כגון נגיף Dengue, קדחת צהובה, קדחת מוח יפנית, קדחת מערב הנילוס, צ'יקונגוניה ועוד החלו להתפשט בעולם, בפרט באזורים הטרופיים, בקצב מסחרר. מספר מקרי מחלת הדנגה עלה בין 1960 ל-2005 מ-15,500 למיליון, ומספר המדינות הנטועות עלה מבודדות, בעיקר במזרח הרחוק, לכ-65 מדינות, חלקן הגדול בדרום אמריקה ובאפריקה. התפשטות המחלה המועברת על ידי יתושים קשורה באופן הדוק למעבר היתושים וגם להסתגלות הנגיף ליתושים ממנים או תת-מינים מקומיים בארצות אליהן הגיע הנגיף. התפרצויות של מחלת קדחת מערב הנילוס שהייתה מוכרת במזרח התיכון ובאפריקה, נרשמו במזרח אירופה לראשונה

774 חולים.

ברשימת הנגיפים הזואוונטיים שהופיעו בעשרות השנים האחרונות, ניתן למנות את הנגיפים הבאים: (1) נגיף האבולה והמורבוג הגרמים לקדחת המורגית מדממת קטלנית, אשר הופיעו באפריקה והמאגר שלהם בטבע עדיין אינו ידוע. (2) נגיף הנטה שהופיעו במזרח הרחוק ולאחר מכן בארה"ב ומועברים על ידי מכרסמים. (3) נגיף Hendra ו-Nipah (היום קבוצה אחת המכונה Henipavirus) שהופיעו באוסטרליה ובמלזיה ב-1994 ו-1999 ואשר מועברים לבעלי חיים שונים כולל האדם על-ידי עטלפי פירות. (4) נגיף שפעת העופות Avian Flu A (H5N1). נגיף זה מועבר בינתיים אך ורק מעופות לבני אדם ועצמת הנזק שלו במונחים של תחלואה ותמותה בבני אדם קטנה (עד היום אוכחשו 350 מקרים, מתוכם מתו 217). אולם, במידה והנגיף ירכוש יכולת לעבור מאדם לאדם הוא יהפוך לאיום יוצא דופן בעצמתו על האנושות כיום. ראיות רבות מצביעות על כך שפנדמית השפעת שהתרחשה בשנת 1918 ואשר הפילה עשרות מיליוני חללים תוך זמן קצר, נגרמה על ידי נגיף מסוג כזה. למותר לומר, שבתנאים הנכחיים פוטנציאל ההתפשטות העולמית של נגיף שפעת פנדמי עולה לעין שיעור על זה שהיה קיים בשנת 1918 ומכאן נובעת עוצמת האיום.

העולם. נגיף HIV הגרם למחלת האיידס משמש כמודל הקלאסי לנגיפים זואוונטיים. הנגיף התגלה חודשה כעורם למחלת הכשל החיסוני הנרכש בארה"ב בתחילת שנות השמונים של המאה הקודמת. לאחר מחקרים שנמשכו עשרות שנים ובעקבות פיתוח שיטות חדשות של אנליזות פילוגנטיות, התברר כי מקורו של נגיף HIV-1 הינו בקופי שימפנזה ממערב אפריקה אשר ניצודו למאכל על ידי בני אדם. קופי השימפנזה עצמם אף הם נדבקו ממיני קופים קטנים יותר אותם צדו, ונגיף HIV-1 שעבר לבסוף לבני אדם הוא למעשה תוצר רקומבינציה (שחלוף גנים) בין לפחות שני סוגים שונים של נגיפי (שחלוף גנים) בין לפחות שני סוגים שונים של נגיפי HIV (Simian Immunodeficiency Virus) (SIV). כל זה אירע אירע לפני גילוי הנגיף בארה"ב, לפי הסברה בשנות ה-30 או ה-40. יציאת הנגיף מאפריקה למערב אירעה מאוחר יותר, בשנות ה-60 קרוב לוודאי. מחקרים על חומר קליני ארכיוני מצביעים על כך שתחנתו הראשונה של הנגיף מחוץ לאפריקה הייתה האיטי, משם התפשט לארה"ב תוך כעשור. חזירתו לקהילה ההומוסקסואלית המתאפיינת באחוזי העברה גבוהים, סיפקה לו את נקודת הזינוק לפנדמיה לה אנו עדים כיום. שני הזנים הנוספים של נגיף HIV, HIV-1 ו-HIV-2 התפשטו בדרך דומה אם כי מקורם בקופים מסוגים אחרים. במחקרים שנעשו לאחרונה נמצא שציידיים אפריקאים נשאים נגיפים נוספים של קופים וייתכן שנגיף האיידס אינו האחרון מנגיפי הקופים שעברו לבני אדם. כיום, יש בעולם כ-40 מיליון נשאים, רובם במדינות אפריקה, ובכל שנה מתים כ-3 מיליון מהם.

נגיף אחר שהחל את דרכו באופן דומה הוא נגיף SARS. נגיף זה עבר לבני אדם ככל הנראה מבעל חיים קטן המכונה Palm Civet ואשר ניצוד למאכל בסין ומכר בשווקים הפתוחים שם. הנגיף שייד למשפחת נגיפי קורונה המוכרים כטורמים למחלות שגרתיות בדרכי הנשימה בבני אדם. בניגוד לכך, נגיף SARS גרם לדלקת ריאות חמורה ושיעור הקטלניות שלו גבוה. הנגיף הגיע והוכר כאיום עולמי בחודש מרס 2003 כאשר זהו המקרים הראשונים בהונג-קונג, אולם בדיעבד התברר שמקור הנגיף בסין שם אותו מקרים כבר בנובמבר 2002. תוך שבועות ספורים, התפשט הנגיף מהונג-קונג לזייטאנס, סינגפור, קנדה וארצות רבות נוספות באמצעות "Super spreaders": חולים שהיו בתחילת מחלתם והפרישו אותו בכמות גדולה מאד. מכיוון שהיה קטלני מאד והדביק במיוחד אנשי סגל רפואי שטיפלו בחולים, נקטה מדיניות הכלה קיצונית בכל העולם, אשר הביאה תוך מספר חודשים למיגור הנגיף. הצלחת מדיניות ההכלה נבעה מעיקר מיכולת מידבקות (Infectivity) נמוכה של הנגיף בתנאים רגילים וגם מן ההתגייסות הכלל עולמית להדברתו בניצוח ארגון הבריאות העולמי. העברת הנגיף הופסקה ב-5 ביולי 2003 ובסך הכל נדבקו בו 8,098 בני אדם ב-26 מדינות, מתוכם מתו מהמחלה



באמצע שנות ה-90 של המאה העשרים. נגיף זה, שלא היה מוכר כלל בחצי הכדור המערבי (צפון ודרום אמריקה) "היגר" באופן מסתורי מהמזרח התיכון לניו-יורק בשנת 1999. משם התפשט לכל רחבי אמריקה הצפונית תוך שנים ספורות, תוך שהוא מסתגל למיני יתושים מקומיים, הגיע למרכז אמריקה ולאחרונה התגלה גם בדרום אמריקה. נגיף קדחת מערב הנילוס המועבר לאדם מצפורים באמצעות יתושים גורם להתפרצויות תחלואה תקופתיות גדולות, שביניהן נרשמת תחלואה ספורדית. בקשישים וחולים מדוכאי חיסון הנגיף עלול לגרום להדבקה של מערכת העצבים המרכזית, אנצפליטיס, שיתוק, נכות ולעיתים למוות. לא ניתן להדביר את הנגיף הנמצא בעופות בר, אך ניתן להפחית את מספר ההדבקות באמצעות הדברת יתושים והתגוננות בפני עקיצות. אין ספק, שנגיף זה מוגדר כבישת אמריקה כזיהום חדש הנמצא בעלייה. למרות שבאפריקה ובמזרח התיכון הוא מוכר כבר שנים רבות והתפרצויות שלו תועדו לפרטיות בעיקר בישראל בשנות ה-50 וה-70 של המאה העשרים. קיים צורך להמשיך ולחפש נגיפים המועברים לאדם באמצעות חרקים ואשר גורמים לתחלואה קשה, שכן מקרים רבים של מחלות זיהומיות נשארים בלתי מפותחים, למרות כל הידע הקיים היום. בישראל, המרכז הארצי לנגיפים וזואונוטיים במעבדה המרכזית לנגיפים עוקב אחר נגיף קדחת מערב הנילוס ועוסק גם במחקר ופיתוח שיטות אבחון שנועדו לגלות נגיפים נוספים הפעילים בארץ ואת היקף פעילותם. בין השאר, נחקרים היקפי הפעילות של נגיפי סינדיקס ונגיף זכב החול, אשר הוכרו בעבר כגורמי תחלואה משמעותית בישראל אך ננחו למשך שנים רבות, בדומה לנגיף קדחת מערב הנילוס.

שינוי אנטיגני מהותי בנגיפים הומניים מוכרים שהפך אותם לאלימים או לנפוצים יותר

נגיפי Noroviruses השייכים למשפחת נגיפי ה-Calici הם נגיפים קטנים ועגולים הגורמים לגסטרואנטריטיס. בעבר, היה ידוע במיוחד נגיף Norwalk Virus שהוכר כגורם להתפרצויות הקשורות לאכילת פירות ים ובעיקר רכיכות, אך גם לסוגי מזון אחרים. נגיפים אלה זוהו רק בעזרת מיקרוסקופ אלקטרונים - אמצעי נדיר מאד במעבדות אבחון שגרתיות. בשנים האחרונות, תמונת התחלואה השתנתה: נגיף Noro זהו כגורמים להתפרצויות של שלשול והקאה, תחילה על אניות פאר ובמחנות קיץ באירופה ובארצות הברית, לאחר מכן זוהו כגורמי התפרצות בבתי חולים ומוסדות סיעודיים וכיום מתברר שנגיפים אלה נפוצים מאד באוכלוסיה הכללית וגורמים ל-6-11 אחוז ממקרי זיהומי המעיים באירופה. נגיף Noro עמידים מאד בסביבה ולכן הם יכולים לעבור מאדם

לאדם גם באופן ישיר וגם באמצעות הסביבה, מה גם שהם מופרשים בכמות עצומה על ידי החולים ולכן הם מאד מדבקים. השאלה מדוע נגיפים אלו הפכו לכל כך נפוצים בעשור האחרון עדיין לא זכתה לתשובה חד משמעית. יש המשערים, שהמודעות ושיטות האבחון החדישות הם שגרמו לעלייה בתדירות התחלואה. אחרים מצביעים על כך שנגיפים אלה מדביקים גם בעלי חיים כגון חזירים ולפיכך יכול לעבור שינוי גנטי ואנטיגני, שהביא לתפוצה ולאלימות מוגברת. עדויות ברורות מצביעות על הופעת וריאנט חדש (GI4), השונה אנטיגנית מקודמיו (5) אחוז מחומצות האמינו בחלבון הקפסיד) כגורם להתפרצויות הגדולות שהיו בשנים 1995 ו-2002 בכל רחבי העולם ולתחלואה הנכבדת. מכל מקום, חסר עדיין מידע שיתמוך באופן ברור באחת מן ההשערות וייתכן וכל הגורמים הללו חבור יחד ייצרו את תמונת המצב המצביעה על עלייה משמעותית בתחלואה כתוצאה מנגיף ה-Noro.

חבר מכובד אחר בקבוצה זו הוא נגיף השפעת ההומני אשר כלול כיום 3 זנים: A(H1N1), A(H3N2) B-1. לנגיף השפעת גורם המורכב מ-8 שרשרות RNA חד-גדילי, כשכל שרשרת מקודדת לגן אחר. נגיפים אלה משתנים ללא הרף בעזרת מוטציות נקודתיות, במנגנון המכונה Antigenic Drift. כתוצאה מכך, מדי מספר שנים מופיעים תת-זנים חדשים, שונים אנטיגנית מזני השנים הקודמות, אשר מצליחים להתגבר על החסינות שפיתחה האוכלוסייה כנגדם. ואכן נגיפי שפעת A, כפרט אלה השייכים לקבוצת H3N2, השתנו בשנים האחרונות לעתים תכופות וגרמו להתלקחויות תחלואה מדי מספר שנים. יעילות החיסון אינה ארוכת טווח ויש לחזור ולהתחסן מדי שנה בשנה. בניגוד לשינוי ההדרגתי, קיימים שינויים המתרחשים בעקבות שחלוף גנים בין נגיף שפעת הומני לנגיף שפעת שמקורו בעופות או בחזירים. שינויים אלה מתאפשרים כאשר נגיפים שונים מדביקים מאכסן אחד ומתאפשרת החלפת הגנים ביניהם, במנגנון המכונה Reassortment. זהו שינוי המכונה Antigenic shift ואשר כתוצאה ממנו נוצרים נגיפים היברידיים. אלה מסוגלים לגרום לתחלואה המתאפיינת באלימות רבה ובהיקפים גדולים במיוחד. פנדמיות השפעת שהתרחשו בשנים 1957 ו-1968 גרמו ככל הנראה מנגיפים כאלה. הן לא הגיעו בעוצמתן לפנמייה שהתרחשה בשנת 1918 ואשר נגרמה על ידי נגיף שעבר ככל הנראה בשלמותו מעופות לבני אדם, אולם גרמו לתחלואה בעוצמה ובהיקפים גדולים בהרבה מהרגיל.

נגיף השפעת ה-Noro, כמוהם ככל שאר הנגיפים ההומניים, מתפשטים כיום בעולם במהירות רבה עקב תנאי החיים המודרניים והמעבר התכוף של בני אדם ממקום למקום.

גילוי נגיפים שלא היו מוכרים קודם בעזרת שיטות חדשות

מתקדמות

בעשרות השנים האחרונות, התגלה מספר לא קטן של נגיפים אשר לא היו מוכרים קודם. חלק מהם התגלו כתוצאה מהתפרצויות תחלואה חריגה שבעקבותיה נעשו מאמצים חריגים לגילוי הגורם. דוגמא טובה לכך הוא נגיף הנטה, הגורם לדלקת ריאות (Hanta virus Pulmonary syndrome) עם אחוזי תמותה גבוהים. הנגיף התגלה בשנת 1993 בעקבות התפרצות מחודה בשמורות אינדיאנים בדרום מערב ארה"ב, אשר גרמה לתמותה בקרב אנשים צעירים ובריאים. התברר כי מאגר הנגיף בטבע הוא מכרסם קטן (Deer mouse) וחשיפה להפרשותיו גורמת להדבקה. כאשר נעשו מחקרים שברקו תחלואה ספורדית ותחלואה היסטורית (בעזרת דגימות ארכיון), התברר שהנגיף נמצא במקומות שונים בארה"ב לפחות 50 שנה ואולי אף יותר.

דוגמאות נוספות הם נגיפי דלקת הכבד (הפטיטיס) לסוגיהם. הראשון שזוהה היה נגיף הפטיטיס A, שכן זהו נגיף המופרש בצואה בכמות גדולה, קל לגדלו בתאי מעבדה וניתן היה לזהותו בקלות ולפתח שיטות לאבחנה סרולוגית של ההדבקה. אולם במשך שנים רבות, נשארו מקרים רבים של דלקת כבד זיהומית שלא על רקע נגיף זה, בלתי מפותחים. רק בהמשך, בעזרת שיטות מעבדה משופרות התגלו גם נגיפי הפטיטיס B ונגיף הפטיטיס דלחא הפטם הגלוי אליו. נגיף הפטיטיס C זוהה מאוחר יותר בעזרת כלים מולקולריים מתקדמים. בנוסף, התגלו נגיפי הפטיטיס E המועבר בעיקר על ידי מים מזוהמים וגורם להתפרצויות בעיקר בארצות מתפתחות, ונגיפי הפטיטיס G ו-GB שהתגלו בשיטות מולקולריות אולם עדיין לא ברור, האם הם גורמים למחלה כלשהי.

בשנים האחרונות התגלו גם נגיפים אחרים התוקפים את דרכי הנשימה ואשר לא זוהו בעבר. דוגמאות אופייניות הם נגיף human Metapneumovirus (hMPV) ממשפחת נגיפי Paramixo הגורם למחלה בדרכי הנשימה התחתונות בדומה לנגיף RSV, נגיפים ממשפחת Corona, ונגיף human Bocavirus ממשפחת נגיפי Parvo. מקרב משפחת ההרפס התגלו בשני העשורים האחרונים שלושה נגיפים שלא היו מוכרים לפני כן: HHV6, HHV7, HHV8, העורמים למחלות פריחה וחום בילדות ונגיף HHV8 העורם לסרקומת קפוס.

עלייה בדיווחים על תחלואה כתוצאה משיפור בשיטות האבחון

שיטות האבחון המודרניות, ברובן שיטות מולקולריות כגון real-time PCR ו-PCR, מאפשרות לזהות כיום נגיפים בדגימות קליניות המכילות כמות מעטה מאד של נגיף. זיהומים פולשניים כגון אנצפליטיס ומנינגיטיס הנגרמים על ידי נגיפים ממשפחות ההרפס והאנטרו אויכונו בעבר באופן דאי באחוז קטן מן



גבוה: 80-95 אחוז בתלות במחולל. כתוצאה מהצלחת החיסון והיעילות התחלואה, ירדה תוך דור אחד בלבד מודעות ההורים לסיכונים שבמחלות אלה. תוך הסתמכות על "חסית העדר" ובעידוד גופים ופרסומים שונים הטוענים שהחיסונים מוזיקים ומסוכנים לילדים, הורים רבים מונעים חיסון בכלל או דוחים את חיסוני הילדים לגיל מבוגר יותר. כתוצאה מכך יורד שיעור הכיסוי החיסוני, "חסית העדר" נפגעת והתחלואה עולה. התפרצויות של חצבת וחזרת (כמו גם של מחלת השעלה, שאינה מחלה נגיפית) מתועדות היום בתדירות גבוהה בחלק מארצות מערב איזופה בהן ירד הכיסוי החיסוני. בישראל, התחלואה בחצבת פוגעת בעיקר באוכלוסיות החורדים המתנגדות לחיסונים. בשנים האחרונות נרשמו שלוש התפרצויות חצבת בישראל, האחרונה שבהן טרם הסתיימה וכבר הקיפה למעלה מ-800 מקרים. מקור ההתפרצויות האחרונות הם תיירים חורדים שהגיעו מאנגליה או משווייץ-מדינות, בהן נרשמו התפרצויות חצבת לאור הידיעה בדיוק החיסון (על החצבת - בכתבה נפרדת).

תופעה נוספת היא חיסון החזרת שאינו מספק הגנה מלאה, בפרט במתן של מנה אחת כפי שקורה בארצות מתפתחות. מתן של מנה אחת מגן על המחוסן למשך מספר שנים ובכך דוחה את התחלואה לגיל מבוגר יותר, בו גם רבים יותר הסיכונים. התפרצויות של חזרת בקרב מתבגרים וצעירים נרשמו במקומות בהם ירד הכיסוי החיסוני או שניתנה רק מנה אחת. כך, למשל, נרשמה במחנות הפליטים בגדה המערבית התפרצות בת כ-3,000 מקרים בשנת 2005 והתפרצויות קטנות יותר תועדו בארה"ב ובאיזופה.

לסיכום: המשך הופעתם של זיהומים נגיפיים חרישים בעידן "הכפר הגלובלי" ועלייה בחשיבותם וקטלניותם של נגיפים מוסרים עם התקרבות הרפואה, הינם בלתי נמנעים. אין ספק, שדרושות כיום גישות חדשות לטיפול ולמניע מחלות נגיפיות, אשר תפרצנה את מגבלות האמצעים הקיימים כיום. מחקר מעמיק בתחום יחסי הגומלין בין הנגיף למאכסן, המשלב וירולוגיה עם אימונולוגיה, ביולוגיה מולקולרית ובי-אינפורמטיקה, חיוני לפיתוח אמצעים אלה.

פרופ' אלה מנדלסון, מנהלת המעבדה המרכזית לנגיפים, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר ורופוסור חבר, הפקולטה למדעי החיים, אוניברסיטת בר-אילן

גם לחזור ולהתפרץ מדי פעם, בעיקר במצבי עקה פסיים או נפשיים. הדבקה קבועה זו הינה בעוכריהם של חולים רבים בעולם המודרני, שמחלתם או הטיפול במחלתם גורמים לדיכוי מערכת החיסון שלהם. בחולים אלה, מסוגלים נגיפי משפחת ההרפס הלטנטים לעבור שפעול, להתרבות ללא הפרעה ולגרום למחלה ממושטת קשה ביותר, אשר עלולה להסתיים במוות. למשל, שפעול של נגיף CMV במושתלי מח עצם הוא אחד הגורמים השכיחים ביותר לתמותה בחולים אלה. מעקב רצוף אחר נוכחות וכמות הנגיף בדמם לאחר ההשתלה מאפשר טיפול מונע מצליח.

נגיפים ממשפחה אחרת המבססים הדבקה לטנטית או כרונית ומהווים סיכון לחולים מדוכאי חיסון הם נגיפי הפולימה: BKV הוא נגיף נפוץ שהדבקה בו אי-תסמינית אך הוא מבסס הדבקה לטנטית בעיקר בכליות. בחולים מושתלי کلیה הוא עלול לעבור שפעול ולגרום לדלקת חריפה בכליה (Associated Nephropathy) (Polyoma) שעלולה להוביל לכשל של הכליה המושתלת. במושתלים אחרים הוא עלול לגרום לתסמונות דלקתיות חריפות אחרות בדרכי השתן כמו Haemorrhagic cystitis ו-Urethral stenosis. קרוב משפחתו, נגיף JCJ שבוירוס כלל אינו גורם למחלה במושתלים, מסוגל לגרום בחולי HIV למחלת PML (Progressive Multifocal Leucoencephalopathy), מחלה כרונית הפוגעת במוח והמסתיימת במוות. שיטות הטיפול האגרסיביות שפותחו בשנים האחרונות למניעת דחיית השתל במושתלים מכל הסוגים מדכאות את מערכת החיסון בדרכים שונות ומאפשרות שפעול נגיפים לטנטים, אשר כנגד רובם אין למעשה כל טיפול תרופתי יעיל. סטרואידים וכימותרפיה לסוגיה הניתנים כיום לחולי סרטן חולים במחלות אוטואימוניות, חושפים גם אותם לנגיפים הלטנטים. ניתן להגדיר גם זיהומים אלה כזיהומים נגיפיים עולים, משום שאחוז התחלואה האלימה והתמותה כתוצאה מהדבקה בנגיפים אלה עלו באופן משמעותי באוכלוסיית החולים הכרוניים ההולכת וגדלה.

חזרתן של מחלות נגיפיות שכמעט והודברו בעזרת חיסונים

תוצאה פרדוכסלית של הצלחת תכניות החיסון והיעילות הכמעט מוחלטת של מחלות הילדות השגרתיות, היא ההימנעות מחיסון ילדים בשל חששות ההורים מתופעות לוואי שליליות של החיסון. בעבר, מגפות גדולות של מחלות כגון אדמת, חצבת וחזרת היו מופיעות בתדירות של אחת למספר שנים, בנוסף לתחלואה הספורדית. אחוז מסוים מהילדים היה מפתח סיכונים קשים והמוטיבציה להתחסן הייתה גדולה. אלה שלא התחסנו, היו מוגנים על ידי "חסית העדר" (Herd immunity) שקיימת כל עוד הכיסוי החיסוני

המקרים. כיום, עלתה מאוד שכיחות הממצאים החיוביים, אך אין זה אומר שעלתה שכיחות התחלואה. נגיפי אנטרו, למשל, מזוהים כיום בשיטות מולקולריות בכ-40-60 אחוז מרגימות נוזל עמוד שדרה (CSF) של חולים מאושפדים עם מנינגיטיס ויראלי בעוד שבעבר הם זוהו בתרבות רקמה רק ב-10-15 אחוז מהרגימות הקליניות. פיתוח שיטות האבחון המתקדמות לנגיפים הונע גם על ידי הצורך להימנע ככל הניתן משימוש מיותר בתרופות אנטיביוטיות, תרופות שיש להן תופעות לוואי, או תרופות יקרות במיוחד.

תמונת התחלואה השתנתה לגבי נגיפים ממשפחת ה-Calici, בעיקר נגיף Noro שתוארו לעיל גם כתוצאה משיפור שיטות האבחון והמוטיבציה למנוע התפרצויות בבתי חולים ומוסדות סיעודיים.

עלייה במודעות להדבקות תוך-רחמית והרצון למנוע מומים מולדים

מניעת מומים מולדים הפכה בעשרות השנים האחרונות לנושא בעל חשיבות מרובה בעיקר בארצות המפותחות. כיום, נבדקות נשים הרות באופן תכוף להדבקה בעיקר בנגיפי אדמת (Rubella) ו-CMV. נגיף האדמת, שכנגדו ניתן חיסון לילדים ברוב ארצות העולם המפותחות, הוא בעל פוטנציאל גבוה לגרימת מומים מולדים, אולם שיעור התחלואה ושיעור לידת התינוקות שנפגעו מהדבקה תוך-רחמית (Congenital rubella syndrome) ירד באופן משמעותי בארצות המערב כתוצאה מהחיסון. לעומת זאת, לנגיף CMV ממשפחת נגיפי ההרפס, לא קיים חיסון, ומכיוון שנגיף זה נפוץ מאוד ותסמיני ההדבקה בו אינם אופייניים, החשש מפני הדבקה תוך רחמית גבוה וכמות הבדיקות לאבחון הדבקה בנשים הרות עלתה מאוד בעשור האחרון. דומה, כי נגיף זה שבקושי היה מוכר בעבר הפך לנושא מרכזי לדאגה בקרב הרופאים והציבור הרחב וקיימת תחושה מוטעית כי שכיחות ההדבקה עלתה. למעשה שכיחות ההדבקה נעה בין 50 ל-95 אחוז באוכלוסיות שונות וממצאת ביחס הפוך לתנאי ההיגיינה ולמצב הסוציו-אקונומי, ההולכים ומשתפרים גם בארצות מתפתחות.

עלייה באלימות וקטלניות של נגיפים מוכרים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון

נגיפים הומניים "ותיקים" כגון נגיפי משפחת ההרפס הידועים לנו היום (בסך HSV, CMV, EBV, VZV ואחרים) הם טפילים מושלמים. מצד אחד הם אינם קטלניים למאכסן, ומצד שני הם למדו לחמוק מכל מנגנוני ההגנה שלו ולבסס הדבקה קבועה הנמשכת לאורך כל חייו המאכסן. מערכת החיסון של המאכסן מונעת מהם להתרבות ללא הגבלה אך גם אינה מסוגלת להדביר אותם לחלוטין והם נשארים בטף בצורה סמויה המכונה הדבקה לטנטית, ומסוגלים

תרופות אנטיביוטיות

לאן?

בפני שוקת שבורה ומחסור בתרופות אנטיביוטיות לטיפול בזיהומים בעיקר במערכות האישפוזיות, אך גם במערכת האמבולטורית.

הבעיות העומדות לפנינו לפי סדר הופעתן הן הופעתם של חיידקים גרם חיוביים עמידים בעשור האחרון של המאה העשרים:

Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin resistant enterococci (VRE), Vancomycin intermediate

אנטיביוטיות בעולם קיבלו אישור שיווק, כאשר 10 מתוכן הינן שיפור של מנגנונים קיימים ושתיים בלבד בעלות מנגנון פעולה חדש. מתוך השתיים, תרופה אחת הינה תרופה ישנה עם התכנות למנגנון פעולה חדש. צמצום זה נובע מהזמן הקצר החולף בין פיתוח תרופה להופעת עמידות ומכך שגודל שוק התרופות האנטיביוטיות קטן יחסית לגודל השוק של תרופות אחרות בשלושת השווקים העיקריים (יפן, ארה"ב ואירופה).

כל זה הוביל לכך, שבשנת 2008 אנו עומדים

הצורך בפיתוח תרופות אנטיביוטיות חדשות עולה, בעיקר בשל התפתחותם המהירה של חיידקים עמידים. עם זאת, לאחרונה הפחיתו מרבית חברות התרופות בצורה משמעותית את המשאבים המושקעים לצורך פיתוח תרופות אנטיביוטיות חדשות.

המאה העשרים הייתה תור הזהב של פיתוח תרופות אנטיביוטיות, בה פותחו כ-270 תרופות אנטיביוטיות, על בסיס 11 מנגנוני פעילות שונים. לעומת זאת, בין 1998-2008, רק 12 תרופות

על רקע המחסור באנטיביוטיקות חדשות יעילות נגד חיידקים גרם חיוביים ושליכיים עמידים, בולטות מספר תרופות חדשות

ד"ר נתי כר



(VISA) *Staphylococcus aureus*.

בשנים האחרונות, הופיעו גם חיידקים גרם שליליים עמידים לכל התרופות האנטיביוטיות הרשומות, כולל תרופות מקבוצת ה-Carbapenem. כתגובה חל פיתוח של תרופות חדשות, בתחילה כנגד חיידקים גרם חיוביים (Linezolid, Daptomycin) וכנגד חיידקים גרם שליליים וחייבים (Tygecyline). בסקירה זו, אדון בשתיים מתרופות אלו, המכונות כנגד חיידקים גרם חיוביים: Linezolid ו-Daptomycin.

Daptomycin

דפטומיצין פותח על ידי חברת אלי לילי בשנת 1980 ונשמרה ללא שימוש, עד שבשנת 1997 נקנתה הנוסחה על ידי חברת Cubist ונרשמה על ידי ה-FDA בשנת 2003.

התרופה הינה תוצר התססה של *Streptomyces roseosporus*. מבנה התרופה הינו של ליפופפטיד ציקלי. מנגנון הפעולה מאופיין בהרס הממברנה על ידי יצירה של תעלות בתוכה. תהליך זה תלוי בטכונות יוני סידן וגורם לדפולריזציה של הממברנה החיידקית. כתוצאה מתהליכים אלו, נוצרת דליפה של תוכן החיידק החוצה.

טווח הפעילות של התרופה הינו כנגד חיידקים גרם חיוביים בלבד וכולל *Methicillin sensitive Staphylococcus aureus*, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, *Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*, *Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*. זנים עמידים לדפטומיצין הופיעו תוך כדי טיפול בתרופה, אך אירועים אלו נדירים ביותר.

פרמקוקינטיקה

בשל גודל המולקולה ומסיסותה התרופה ניתנת רק תוך ורידית. לתרופה פעילות בקטריצידיה מהירה יותר מאשר לונקומיצין.

מנגנון ההרג של התרופה מבחינה פרמקודינמית הינו מסוג של Concertation dependent killing כאשר הפרמטרים הפרמקוקינטיים לצפי של פעילות הינם חישוב ה-Cmax/MIC או ה-AUC/MIC. כ-60 אחוז מהתרופה מופנה כליינית ולכן יש להתאים את המינון במקרים של אי ספיקת כליות. לא מוכרות אינטראקציות בין תרופתיות משמעותיות בין דפטומיצין לתרופות אחרות.

התוויות התרופה

התרופה מותרת לשימוש בזיהומים הבאים: זיהומי מחזור הדם ודלקת פנים הלב הנגרמים ע"י *Staphylococcus aureus*, זיהומי עור ורקמות תת עוריות פשוטים ומסובכים וכן זיהומי כף רגל

סוכרתית. התרופה דפטומיצין אינה מותרת לטיפול בדלקת ריאות בשל קשירתה לסורפקטנט בריאות.

תופעות לוואי של התרופה

כאב שרירים המלווים בעלייה של רמת האנזים CPK בפחות מ-5 אחוז מהמטופלים וטירופתיות בפחות מאחוז אחד מהמטופלים. התרופה מוגדרת כקטגוריה B במתן בהריון.

לסיכום: התרופה מהווה אכן דרך נוספת בטיפולם בזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים גרם חיוביים. התרופה מאופיינת במנגנון פעילות חדשני ופרמקוקינטיקה טובה יותר מאשר וונקומיצין. לתרופה טווח פעילות רחב ופרופיל בטחונות נאה. המידע על טיפול בזיהומים קשים כגון בחולים הסובלים מ-Endocarditis ו-Osteomyelitis, מועט ועם השנים נלמד על הטיפולים בתרופות אלו.

Linezolid

לינזוליד הינה התרופה הראשונה מקבוצת ה-Oxazolidinone, אשר התגלתה בשנת 1982 ע"י חוקרים מחברת Dupont. חברת Upjohn (כיום חלק מ-Pfizer) רכשה את הזכויות לפיתוח עד לרישומה בשנת 2003.

מבנה הלינזוליד מבוסס על שרשרת אורגנית. זוהי מולקולה בטווח בינוני ולכן ספיגתה ופיזורת ברקמות מצוין.

מנגנון הפעולה של התרופה מבוסס על עיכוב יצירת חלבון בריבוסום החיידקי ויחודה בכך שהיא מעכבת את יצור החלבון בשני אתרים בריבוסום. התרופה נקשרת לשני אתרים שונים בריבוסום החיידקי (30S, 50S) ומעכבת ייצור חלבון ועל ידי כך מונעת את התרבות החיידקים. בשל מנגנון פעולה ייחודי זה, הסבירות לעמידות צולבת עם תרופות אנטיביוטיות אחרות הינה נמוכה.

טווח הפעילות הינו רחב כנגד חיידקים גרם חיוביים. כמו כן יעילה התרופה כנגד *Pasteurella multocida* ומיקובקטריות אטפיות. ריכוז התרופה בנסיוב מעכב למעלה מ-90 אחוז מן: *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, MSSA, *Streptococcus viridans* Coagulase negative *Staphylococci*.

פרמקודינמיקה

לינזוליד הינה תרופה בעלת תכונות פרמקוקינטייות מעולות. התרופה ניתנת למתן תוך ורידי והן במתן פומי, כאשר הזמינות הביולוגית של התרופה היא כאחוז אחרי מתן פומי. התרופה מגיעה לריכוז מקסימלי תוך שעה עד ששתיים אחרי מתן פומי. אין כל צורך להתאים את זמן מתן התרופה לזמני הארוחה של החולה.

מחקרים הן בחולים והן בחיות ניסוי, הוכיחו כי לינזוליד מתפזר היטב בגוף, כפי שהוא מתפזר

במחזור הדם. רק 31 אחוז מן התרופה נקשרים לחלבונים בדם ואולם התרופה חופשית בנסיוב והריכוז בדם דומה לריכוז בנסיוב.

התרופה עוברת מטבוליזם בכבד אך אינה משפיעה ואינה מושפעת ממנגנון P-450. הקינטיקה של התרופה נבדקה גם באוכלוסיות מיוחדות, בקשישים ובילדים.

בקשישים לא נמצא שינוי משמעותי ולכן אין כל צורך בשינוי מינון התרופה. אין צורך בשינוי מינון התרופה בחולים עם אי ספיקת כליות ואי ספיקת כבד. בשל היעדר פעילות על מערכת האנומית P-450 לא נמצאה אינטראקציה בין תרופתית בין לינזוליד לבין תרופות אחרות.

יש לציין, שיש דיווחים בספרות על חמצת לקטית וכן דיווחים נדירים על ראייה מטושטשת, אך אלו תופעות הפיכות.

כאמור, לא נצפו אינטראקציות בין תרופתיות בניסויים הקליניים של לינזוליד, אך יש דיווחים בספרות על תגובת Serotonin syndrome ולכן יש צורך במעקב אחר חולים המטופלים במקביל בתרופות המשפיעות על מערכת זו, כגון SSRI.

התרופה מוגדרת כ-Catgory C למתן בהריון.

תופעות הלוואי העיקריות של התרופה הינן ירידה בספידת הורם, במיוחד טרומבוציטופניה לאחר שימוש ממושך בתרופה ולכן יש לעקוב אחרי ספידת הורם.

בשל הפרמקוקינטיקה הטובה ופרופיל הבטיחות הטוב, התרופה מותרת הן לטיפול בגילאים צעירים והן באוכלוסייה קשישה.

התרופה מותרת לזיהומים הנגרמים על ידי *Vancomycin resistant enterococci*, הן בזיהומים במחזור הדם והן בזיהומים באתרים אחרים הנגרמים על ידי חיידק זה.

כמו כן, מותרת התרופה לטיפול הן בדלקת ריאות הנרכשת בקהילה והן בדלקת ריאות הנרכשת בבית החולים, שם יש לתרופה יתרון על וונקומיצין. התרופה מותרת בנוסף לזיהומים בפצע רגל סוכרתית וכן בזיהומי עור ורקמות תת עוריות, פשוטים ומורכבים.

ה-FDA הוציא לאחרונה התראה המזהירה מפני טיפול בלינזוליד בזיהומי צנטרים תוך ורידיים (עד לבידוד התופעה, יש להשתמש בהתוויה זו בהחזרת הראייה).

לסיכום: דנו בשתי תרופות חדשניות כנגד חיידקים גרם חיוביים, עם מנגנון פעילות חדשני. לשתי התרופות טווח פעילות רחב כנגד חיידקים גרם חיוביים ופרמקוקינטיקה טובה.

שתי התרופות שהחכו, לינזוליד ודפטומיצין, ביחד עם טיגצקלין, מהוות תרופות חדשות כנגד חיידקים רבי עמידות.

ד"ר נתי קלר, מנהל המרכז למקורביולוגיה קלינית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

חשיבותה של קבוצת התמיכה לבני נוער החולים במחלה כרונית

השילוב של טיפול רפואי וקבוצת תמיכה, מסייע לחולים ולבני משפחותיהם בהתמודדות עם המחלה

רחל כשם נמדר

קבוצת תמיכה נוצרת או מוקמת בדרך כלל כאשר אנשים עם בעיות דומות מתחברים על מנת לשפר את יכולת ההתמודדות שלהם (Webber, 1994).

מחלה כרונית מערערת את המצב היציב, הקבוע, פוגעת ביחסים האינטרפרסונליים ולעיתים קרובות קשורה בשינוי בתבנית תפקודית. מחלה כרונית דורשת שינוי של גישה, שינוי בהתייחסות וכן שינוי הציפיות, התפקיד וההתנהגות של כל האנשים שהפרט החולה יקר לליבם.

מחלה כרונית דורשת אימוץ מושלם של החולה על ידי בני המשפחה, חברים לעבודה וחברים לחיים. אנשים שהפרט החולה חשוב להם, עשויים לתמוך או לפגוע בתהליך אימוץ הסטואציה הרפואית החדשה (Norton, 1989). לאינדידואל החולה במחלה כרונית דרושה עזרה בהסתגלות לסגנון החיים החדש. ממצאים מראים, כי השתתפות במפגשים בקבוצה מתוכננת הינה אפקטיבית בעזרה לחולים ובני משפחותיהם בהתמודדות עם מתח רגשי ובעיות חברתיות-רגשיות שמלוות מחלה (Norton, 1989). צוותים מתחום הרפואה והעבודה הסוציאלית בעלי ראייה עתידית, הכירו בחשיבות של קבוצות מעין אלו, כדי לקדם את צרכי המטופלים.

בתחילת שנות ה-40, החלו צוותי בתי החולים להכיר בהדרגה בערך של קבוצות תמיכה (Koup, 1988; Norton, 1989), רופא אמריקאי שעבר בשירות הציבורי, ציין "אני מאמין בעזרה עצמית כדרך יעילה לפתירת בעיות המתלוות למחלות, מתח, מצוקה וכאב. החלמה של אנשים וריפויים כבר לא מספיקה, היא רק חלק מהבריאות הכללית

שנדרשת על ידי רוב האנשים".

לקבוצות התמיכה יש ערך מיוחד בעזרה למטופלים ומשפחותיהם בהתמודדות עם מצוקות רגשיות ושינויים בחיים, הנגרמים כתוצאה מגילוי המחלה. הקבוצה מתמקדת בבעיות הקשורות למחלות הספציפיות המלוות במצבים מלחיצים. קבוצת התמיכה היא בעלת פוטנציאל עזרה בשיפור במצב הבריאות. נער שהשתתף באחת מקבוצות התמיכה שהתקיימו בבית החולים ע"ש ספרא לילדים ציין כי "הם היו שם בשבילי, הם ידעו בדיוק למה התכוונתי, היה קשה להאמין שאני לא צריך להסביר".

קבוצות תמיכה מציעות למטופל ולמשפחתו הזדמנות לפגוש ולשתף אחרים במצבם במתחים הנגרמים כתוצאה מהמחלה ובביטחון ובידע הנוגעים לבעיות שכוחות.

(Scordo, 2001) כותב כי אנשים משתתפים בקבוצות תמיכה בגלל מספר סיבות: להשיג יותר אינפורמציה, ללמוד כיצד להתמודד עם תסמיני המחלה, לדבר עם אחרים שחיים עם אותם התסמינים, לחוש בנוח בקרב אחרים החיים עם אותה מחלה, אשר מבינים את הרגשתם, לדבר על סימפטומים שמפחידים אותם ולהפיק הנאה מעזרה לאחרים ולעצמם. מחקר חברתי מצא כי משתתפי קבוצות התמיכה הם בעלי הכנסות גבוהות, בעלי פרופסיות ובעלי השכלה גבוהה, המחפשים מידע אודות מחלתם (Siegel, Gervy, Bouman, 1992).

היתרונות בקבוצות תמיכה תועדו במספר מצבים:

Grootenhuist, Houtzager ו-Last (2001) מצאו כי אחים ואחיות של ילדים חולי סרטן חוו

פחות חרדות אחרי השתתפות בקבוצות תמיכה. Smeardon (2001) מצא כי בקבוצות של נשים צעירות עם סרטן שד שהשתתפו בקבוצות תמיכה, נמצאה ירידה ברמת העצבת והתחלואה וכן הושגה תקווה. Subramaniam וחבריו (1999) מציינים עלייה בפעילות הפונקציונלית באנשים עם כאבים כרוניים, לאחר שהשתתפו בקבוצות תמיכה.

ארגונים של חולים במחלות כרוניות מקיימים קבוצות תמיכה בלשכותיהם המקומיות (Cable, 1988). לרוב, הקבוצות מיועדות לאנשים מבוגרים. הארגונים מעודדים השתתפות מתוך ידיעה כי עזרה עצמית או קבוצות תמיכה הודיות עשויות לעזור. Kollman ו-Takacs (1994) מדווחים כי בני עשורה עם IBD (מחלת מעי דלקתית) והוריהם, היו בעלי גישה חיובית יותר למחלתם כתוצאה מהשתתפותם בקבוצות תמיכה.

קבוצת תמיכה שאורגנה בבית החולים ע"ש ספרא לילדים ולמתבגרים עם IBD, נוסדה בעקבות בקשה של נער להכיר ילדים נוספים עם אותה מחלה. מאז פגש אותו נער כעשרים ילדים השייכים לאותה קבוצת גיל.

כידוע, נערים ונערות בתקופת ההתבגרות מתנסים יותר מכל תקופה אחרת בחיים, בקשיים רגשיים, אינטלקטואליים, גופניים וחברתיים. כאשר לקשיים האלה מתווספת מחלה כרונית, קשה להם לתפקד כמו כל נער או נערה אחרים בגיל זה. המתח, המתוסף כתוצאה מאשפוזים, ביקורים במרפאות, בדיקות אבחנתיות, ניתוחים, כאבים, נטילת תרופות והגבלה בפעילות – גורם ללחצים ופחדים. בני העשרה מנסים להיפרד מהתלות בהוריהם



או ממבטאים אחרים. חברים בני גילם מהווים את האנשים המשמעותיים ביותר לגביהם. המחלה הכרונית, לעומת זאת, גורמת למתבטרים להיות תלויים בהורים ובמבטאים אחרים.

הורים או צוות רפואי נחשבים בעיני המתבטרים כמבטאים וכבעלי סמכות ולכן ינסו שלא לשתפם בהתמודדות שלהם. הם יסכימו לשתף ברצונותיהם וברגשותיהם בני נוער בגילם. פה המקום לעזור למתבטרים על ידי הקמת קבוצת תמיכה לקבוצת הגיל שלהם. בקבוצה כזו, המתבטרים החולים יגישו חופשיים יותר לדבר עם בני גילם על בעיותיהם. הם ינהלו שיחות משותפות בנושאים המעסיקים אותם בחיי היום יום ויעלו נושאים שאינם דנים בהם בביקורים אצל הרופאים המטפלים.

בהקמת קבוצת תמיכה לילדים יש לשתף את ההורים ולקבל את הסכמתם. בדרך כלל, בתקופה שלאחר האבחנה, זוכים הילדים לעידוד רב מהוריהם. בקבוצת התמיכה שהוריהם לעיל, ביקשו המשתתפים המתבטרים שהקבוצה תתנהל ללא השתתפות ההורים. ההורים המתים בחדר ההמתנה וניהלו קבוצת תמיכה עצמית ספונטאנית. בהמשך, אף ביקשו לקיים קבוצה עם מנחה.

התועלות שמפיקים המשתתפים בקבוצות תמיכה

ביטוי רגשי - הקבוצה מאפשרת חופשיות בהבעת רגשות, מורידה לחץ רגשי, משרתת הרגשה של בדידות, אשמה, סטיגמה, דיכאון וחוסר ישע (Norton, 1989).

עזרה באימוץ אתגרים הכרוכים בחיים עם מחלה כרונית - תמיכה משפחתית (ללא קבוצת תמיכה) יכולה להשפיע על ההתמודדות בצורה טובה אך גם בצורה גרועה. הגעוורים בקבוצת תמיכה, נהנים מתמיכה כללית ללא לחץ, מסתגלים טוב יותר למחלה ומשפרים את תפקודם.

דרכים להתמודדות - חברי הקבוצה מעניקים זה לזה מיומנויות חדשות ודרכי תגובה אפקטיביות לסיטואציות הנבועות מעצם המחלה (Yalom, Bloom, Spiegel, 1981).

מידע - החולים זקוקים לידע ולהבנה על מנת שיוכלו לקבל החלטות הנוגעות לעצמם. מרצים אורחים כמו רופאים, עורכי דין או דיאטטות, המומנים לקבוצות התמיכה, יכולים להרחיב את הידע המידע אודות

זכויות חוקיות, כמו הגנה על מקום העבודה, גיוס לצבא וכו'.

עצות מעשיות - המשתתפים משתפים את חבריהם בקבוצת התמיכה בבעיות היום יומיות שמתעוררות בהקשר למחלה ומקבלים "טיפים" מחבריהם בקבוצה המבוססים על ניסיונם.

בקבוצת התמיכה שאורגנה להורים לילדים חולי IBD ביקשו ההורים להיפגש עם מבוגר החולה במחלה. לאחר המפגשים החמנה אישה בת 48, שספרה כיצד היא מנהלת חיים עשירים בתוכן, למרות המחלה. "אני לא נרתנת למעי לשלול על חיי", אמרה למשתתפים. "לא היססתי לבקר את הנכד שלי, הנמצא במרחק של 14 שעות טיסה, מתוכן סבלתי במשך 12 שעות מכאבי בטן שלא הרפו ממני".

למי מיועדות קבוצות התמיכה?

קבוצת התמיכה מיועדות לחולים, להוריהם, לאחיהם, לבני זוגם, לילדיהם, לסבים ולסבתות - לכולם שאלות, תהיות ודאגה הנוגעים לאדם היקר להם.

החולים נזקקים לתלות גדולה יותר במשפחה עקב המחלה חרושים להעיק, להכביד ואף לגרום לשחיקה של קרובי משפחתם, הנשאים בנטל בוכות קבוצות תמיכה, ניתן ליצור גישור ותיאום ציפיות בהתאם למצב, על סמך ניסיון של אחרים שעברו חוויות דומות.

קבוצת התמיכה חשובה במיוחד לאחים ולאחיות של המטופל זאת עקב ריבוי חששותיהם לגבי האח או האחיות החולים וכן לגבי עצמם ועתידם. האחים והאחיות של הילד החולה חייבים להסתגל לעובדה שאחיהם או אחותם חולים, לשנת תפקידים במשפחה ולהסתפק בפחות תשומת לב עקב השקעה הורית מוגברת בו או בה. Grootenhuys-Houtzager (2001) מציינים שאחים ואחיות משוחזרים בקבוצה על נושאים שלא היו יכולים לדבר אודותם בבית.

על מנת להמשיך בתפקוד תקין של המשפחה ושמירה על תפקידים פונקציונליים, מומלץ שכל המשפחה תשתתף בפעילות תומכת ועוזרת, שתקל על התמודדות במחלה. לכל בן משפחה יש דאגות משלו: בעוד ההורים דואגים לעתידו של הילד ולהשפעת המחלה על תפקודו החברתי והכלכלי, מוראגים אחיו ואחיותיו של הילד החולה מבעיות נפשיות וחברתיות.

על בני המשפחה לשפר את התקשורת הבין דורית, להבדיר ציפיות הנוגעות לתפקיד ולפתור בעיות בין-אישיות (Norton, 1989) וכל זאת, תוך מעורבות של כולם.

תפקיד מנחה קבוצת התמיכה

משתתפי קבוצת התמיכה זקוקים למנחה, בעיקר בשלבים הראשונים להתנהלות הקבוצה זאת על מנת להשיג את המטרות הרצויות.

המנחה צריך להיות אדם בעל אחריות מקצועית ואיתת ובעל ידע בנוגע להתמודדות עם מחלות כרוניות. המידע הרפואי והאישי המגיע מחברי הקבוצה הוא רב ויש לדעת להיכך לנתבו.

המנחה צריך לתכנן מראש את אוכלוסיית היעד של הקבוצה וכן את גודלה, את מיקום המפגשים, מספר המפגשים המתוכנן, תכיפות המפגשים ומקורות המימון. כמו כן, הוא אחראי על בחירת החולים המתאימים, כאלה שיוכלו לתרום מעצמם וליהנות מתרומתם של אחרים.

יצירת אידה פתוחה ואינטטיבית שתאפשר שיתוף בבעיות אישיות ומביטות, הינה המפתח לשיחות חופשיות.

הקבוצה שהוכרה לעיל, שאורגנה בבית החולים ע"ש ספרא לילדים עם IBD ולהוריהם, הונתנה על ידי אחות ר"א עו"ס. האחיות המנחה הייתה בעלת ידע בכל הקשור למחלה, הכירה את הילדים, בעיותיהם, הבדיקות והניתוחים שתוכננו להם, עם כל ההשלכות הקשורות בכך.

סיכום: הרציונל לשימוש בקבוצות תמיכה לילדים החולים במחלות כרוניות ובני משפחותיהם קשור לקשיים שאיתם הם צריכים להתמודד.

מחלות כרוניות ילוו את הילדים ובני משפחותיהם לאורך כל חייהם. שילוב של הטיפול הרפואי עם כלים העוזרים לילדים ולמשפחותיהם כמו קבוצות תמיכה, מסייעים להתמודדות מבחינה נפשית, חברתית ופרכטית ומשפרים את איכות חייהם של הילדים ובני משפחותיהם.

רחל לשם נמרד, RN, MPA, אחות גסטרו ילדים, ביה"ח ספרא לילדים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

1. Bauman L., Gervy R., & Siegel K. (1992) Factors associated with cancer patients participating in support groups. J Psychol Oncol, 10:1-20.
2. Houtzager, B.A., Grootenhuys, M.A., & Last, B.F. (2001) Support groups for siblings of pediatric oncology patients: impact on anxiety. Psycho-oncology, 10(315-324).
3. Northen, H. (1989). Social work practice with groups in the health care. In J. H. Schopler & N.J. Galinsky (Eds), Groups in health care settings, 12(4), 7-26.
4. Scordo, K.A.B. (2001). Factors associated with participation in a mitral valve prolapse support group. Heart & Lung, 30(2), 128-137.
5. Smeardon, K., (2001). Fighting spirit: a psychoeducational group for younger women with breast cancer. International Journal of Palliative Nursing, 7(3): 120-128.
6. Spiegel D., Bloom J.R., & Yalom I. (1981). Group support for patients with metastatic cancer. Arch Gen Psychiatry, 38(81), 527-33.

7. Subramaniam, V., Malcolm, W., Stewart and Smith, J.F. (1999). The development and impact of a chronic pain support group. Journal of Pain and Symptom Management, 17, (5), 376-383.
8. Takacs, L.K., and Kollman, C.E. (1994). An inflammatory bowel disease support group for teens and their parents. Gastroenterology Nursing, 17(1), 11-13.
9. U.S Department of Health and Human Services. (1988). The Surgeon General's workshop on self-help and public health (DHHS Publication No. HE 20.9202: SE4). Rockville, MD: In Martin, B. S. & Smith, A., (1995). The role of support group facilitator: ensuring success. Journal of Pediatric Nursing, 10(6).
10. Webber, K.S. (1994). The role of a health care professional in the evolution of a self-help group. Canadian journal of Cardiovascular Nursing, 5(2), 30-33.

החצבת

מחלה עתיקה שחוזרת - ובגדול

החצבת, מחלת "ילדים" שכמעט נעלמה בעקבות חיסון יעיל כנגדה, חוזרת. על המחלה והסיבות לאי הכחדותה - בכתבה זו

ד"ר דרור בר-ניר



לאחר מספר שנים שבהן עמד מספר מקרי החצבת בישראל לשנה על נתון חד ספרתי, מאופיינת השנים 2007 ו-2008 במספר תלת ספרתי גבוה. באוקטובר 2007 הוזלה נמצאת בישראל התפרצות של מגיפה, החמורה ביותר מאז החלו לחסן כנגד הנגיף הגורם למחלה. לא רק בישראל, גם בארה"ב או באירופה (המקור להתפרצות בארץ היה כנראה אנגליה) מתפרצת המחלה במימדים לא מוכרים. על המחלה, תסמיניה, הסיכונים שבה והסיבות להתפרצותה המחודשת בכתבה שלפנינו.

מבט היסטורי

חצבת (מקור השם העברי הוא במילה הערבית "חַצְבָה", המציינת מחלה עם פריחה) היא מחלה התוקפת בני אדם בלבד וככזו, היא מלווה אותנו כנראה משחר ההיסטוריה האנושית (או מתקופת בית הבקר). במבט לאחור, תיאורי המחלה לפני המאה העשירית לספירה אינם ייחודיים ויכולים לכלול גם מחלה אנושית בלעדית נוספת, שגם היא מלווה את האדם לדורותיו - מחלת האבעבועות השחורות - ויתכן שכלולות בתיאור זה גם מחלות פריחה נוספות. שתי המחלות, למרות תסמיניהן השונים, נחשבו לגרסאות שונות של אותה מחלה. בכתובים מדווח על שתי מגיפות, של חצבת או אבעבועות שחורות, שהתרחשו באימפריה הרומית, הראשונה בין השנים 165-180 לספירת הנוצרים והשנייה בין השנים 251-266 לספירה. מגפות חמורות אלו קטלו כמחצית האוכלוסייה ויש היסטוריונים המצביעים על מגפות אלה, ובעיקר על המגיפה השנייה, כעל אחד הגורמים לשקיעת האימפריה. הפילוסוף והרופא הפרסי אבו בכר (Abu Bacr, המכונה גם אלראזי - Rhazes) שחי במאה העשירית, היה כנראה הראשון שניסה להבחין בין הגרסאות השונות של המחלה. אבו בכר, שכתב את התאור הרפואי המסודר של שתי המחלות בספרו "אבעבועות שחורות וחצבת" (אל-ג'ודארי ואל-חאסבא - Kitab fi al-jadari wa-al-hasbah) אף קבע

שהחצבת היא המסוכנת יותר מבין השתיים. באותה תקופה היה מקובל, שהגורם למחלה "המשותפת", שפגעה בעיקר בילדים הקטנים, הוא דם המחזור של האם, שעבר אליהם בזמן שהותם ברחם. כיוון שזו הייתה "דרך היחידה של הרעל לצאת מגוף הילדים", התייחסו אל המחלות כאל רע הכרחי ואף "דאגו" להפגיש את הילדים שלא חלו עם חבריהם החולים. המקור המשותף של המחלות בא לידי ביטוי גם בפרק "אבעבועות שחורות וחצבת" בספר The Boke of Chylidren אותו כתב רופא הילדים האנגלי תומס פאיר (Thomas Phaer) בשנת 1545. פאיר ציין

בספר זה שהמחלה יכולה להיות מדבקת. ההיסטוריה "החדשה" של החצבת, כמחלה נפרדת מאבעבועות שחורות, מסוכנת ובעלת סיכונים, מתחילה ב-1668. אז דחה הרופא הצרפתי פרנסיס מוריסו (Francis Mauriceau), בספרו "מחלות האישה והילדת" (Des Maladies Des Femmes Grosses Et Accouchées) אשר תורגם מצרפתית לאנגלית ב-1673 את הקשר בין דם המחזור למחלה וביסס את רעיון המחלה המדבקת וב-1670, בתיאוריו של הרופא האנגלי תומס סיידנהם (Thomas Sydenham). בהמשך, היה זה הרופא הסקוטי פרנסיס הום (Francis Home), בשנת 1757, שהוכיח זאת כשהוריק דם של ילד חולה לעשרה ילדים בריאים. שמונה מהם חלו (ספק רב אם היו מאשרים לו לבצע ניסוי כזה היום!).

הראשון שחקר את האפידמיולוגיה של מגיפת החצבת היה הרופא הרוני פיטר פאנוס (Peter Ludwig Panum), שנשלח על-ידי ממשלתו לחקור את המגיפה שפרצה באיי פארו ב-1846. 18 איי פארו (17 מהם מיושבים) ממקומים בצפון האוקיינוס האטלנטי, בין טרביניה לאיסלנד (ותמצאים בשליטה דנית גם היום). התעברה בין האיים הייתה בסירות והקשר בינם ליבשת אירופה באותה תקופה היה באמצעות ספינות שהגיעו מדנמרק, בתדירות די נמוכה, אך מתועדת היטב. כל הגעת ספינה הייתה לאירוע, בו התגודדו תושבים רבים בנמל. במגיפה חלו כ-6,000 מ-7,782 תושבי האיים. הרוב הגדול מבין אלה שלא חלו היו חוקנים, שבדיעבד התברר

ששרדו את המגיפה הקודמת שהייתה באי בשנת 1781 (65 שנה קודם לכן).

פאנוס העלה בחקירותיו שהמקור למגיפה היה ימאי שיצא מקופנהגן ללא כל תסמינים של המחלה. על ידי רישום מדויק של תנועות התושבים בין הכפרים והאיים ותאריכי התחלואה שלהם, הוא הגיע לארבע המסקנות הבאות (התקפות עד ימינו אלה):

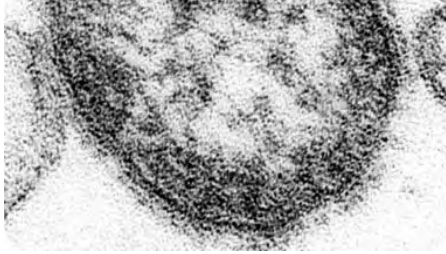
1. הפריחה מופיעה 12-14 יום לאחר המגע עם החולה/נשא.
2. עיקר ההדבקה מתרחשת כארבעה ימים לפני הופעת הפריחה.
3. המחלה עוברת ע"י טיפות דרך האוויר ואין לה שום קשר לרעלנים.
4. החסינות המוקנית לחולים שהבריאו מפני ההדבקה נוספת, היא לכל החיים.

בשנת 1910 קבע לודוויג הקטואן (Ludvig Hektoen), פתולוג אמריקאי מאוניברסיטת שיקגו, שהגורם לחצבת הינו נגיף. 44 שנים נוספות חלפו עד שבודד ואופיין הנגיף הגורם למחלה על-ידי ג'ון אנדרס (John Enders) ותומס פיבלס (Thomas Peebles).

מחלת החצבת

מחלת החצבת מידבקת מאוד. סיכויי קשים ולעיתים אף קטלניים. הנגיפים, גורמי המחלה, מועברים באמצעות טיפות המופרשות ממערכת הנשימה (בשיעול, בעיטוש וגם בדיבור ממושך) של החולה (או הנשא) וחדרות למערכת הנשימה של הפונדקאי החדש. על משטחים או אביזרים שוהמו, יכולים הנגיפים לשמור במשך כשעתיים על יכולת ההדבקה שלהם. ההדבקה יעילה מאד וכ-90 אחוז מהסובבים את החולה (או הנשא) יחלו אם אינם מחוסנים.

הנגיפים מקיימים מחזור התרבות ראשון בתאי האפיתל של מערכת הנשימה. צאצאיהם עוברים דרך הדם (וירמיה) ומקיימים מחזור התרבות נוסף במערכת הרטיקולו-אנדותרלית (כבד, טחול ומוח עצמות). לאחר וירמיה נוספת מגיעים הנגיפים לעור- שם מתפתחת הפריחה האופיינית - ולאחר מכן נספים. התקופה בה מפרש החולה את הנגיפים מדרכי הנשימה, הימעות והשתן, משתרעת בין כארבעה



ניגף החצבת במיקרוסקופ אלקטרוני.
תצלום: Cynthia Goldsmith
המקור: הספרייה הרפואית הציבורית, CDC.

שייכת שנגיף החצבת "התפתח" מנגיף הבקר, לאחר התפתחות חקלאות ביות הבקר על-ידי האדם. החומר התורשתי של נגיף החצבת הוא RNA שלילי - שהתעתיק המשלים שלו מכיל ששה גנים המקודדים יצירת שמונה חלבונים (שלושה מהם מגן אחו). ה-RNA עטוף בויריון (המעטפת החלבנית) הבני בעיקר מהחלבון nucleoprotein (בקצור N). שני חלבונים נוספים בויריון הם ה-Phosphoprotein (P) ו-Large protein (L) - בהתאם לגודל היחסי. קוטר הויריון כ-17 ננומטר. תצמיד של L עם P חלק מ-N, מתפקד לאחר בניית הנגיף לתא כפולימרוז ה-RNA (RNA dependent RNA polymerase - RDRP) המאפשר את שכפול ותעתוק ה-RNA הנגיפי. הויריון עטוף בממברנה ליפידית שמקורה בתא המאכסן. לממברנה צמוד חלבון פנימי נגיפי (M) ומשולבים בה שני סוגים של זיזים (spikes) חלבניים (של הנגיף): H (Hemagglutinin), המסייע בספיחת הנגיף לקולטנים החלבניים - CD46 ו-SLAMF, של תאי המאכסן, ו-F (Fusion), המעודד באיחוי הממברנות ובחדירת הנגיף לתא המאכסן. קוטר הנגיפים העטופים הוא בין 120 ל-250 ננומטר.

מבחינת מבנם, דומים נגיפים אלה לנגיפי השפעת אך בשונה מהם, הם יציבים מבחינה תורשתית (חיסונית) - ולכן החסיתות לכל החיים). נכון להיום, ניתן להבחין, על סמך השוואת 450 נוקלאוטידים שמורים יחסית בחלבון ה-N, כ-23 זנים נפרדים של הנגיף. לזנים אלה אין משמעות חיסונית, כי H ו-F, כלפיהם נוצרת התנגדות החיסונית, וזים בסולם, אך הם בעלי משמעות אפידמיולוגית - ניתן לזהות בעזרתם אם התפרצות או אוסף מקרים חלו כתוצאה ממקור יחיד או ממספר מקורות שונים. ניתן להדביק קופים במעבדה בנגיף חצבת. הם יחלו ויפתחו תסמינים דומים למחלה באדם, אך הסבידות שהדבקה כזו תתרחש בטבע נמוכה ביותר. עם זאת, יש הטוענים שעובדה זו מטילה ספק בהנחה המקובלת היום, שמאגר נגיף החצבת מוגבל לאדם בלבד.

נגיף מוחלש לחיסון

תמותה שנתית כלל-עולמית של כמיליון חולי חצבת בשנה, כמו גם הסיכויים אשר תוארו לעיל, מבהירים

(0.1 אחוז). מבין החולים בדלקות מוח, כ-15 אחוז מתים וכ-22 אחוז נותרים פגועים - חירשים או לוקים בדרגות שונות של פיגור, פרססים ומוות. נשים בהריון שחלו מפילות, או ילדות ילודים קטנים יותר. בפגעי מערכת החיסון המחלה קשה בהרבה ולרוב קטלנית. התמותה מהמחלה מסתכמת בכ-1-2 מקרים ל-1,000 חולים.

סיכך נדיר של החצבת (~1 למיליון) הוא דלקת מוח ייחודית המכונה SSPE (Subacute sclerosing panencephalitis). דלקת ניונית זו מתפתחת בצעירים 5-15 שנים לאחר המחלה הראשונית - לרוב אם חלו בחצבת בהיותם מתחת לגיל שנתיים. ההתדרדרות מהירה מאוד והחולים מתים לאחר מספר חודשים. נגיף החצבת שנמצא במוח של חולים אלה עבר שינוי ואיבד חלק מתכונותיו של נגיף הבר. חצבת נחשדה בעבר כגורמת לשתי מחלות אחרות: טרשת נפוצה (Multiple sclerosis) והאבת ארמנית (Systemic lupus erythematosus), בעקבות גילוי מתאם סטטיסטי בין נוכחות נוגדים לנגיף החצבת לבין התחלואה במחלות אלו. אולם מחקרים מאוחרים יותר שללו השערה זו.

על-ידי הזרקת נוגדים (אימונוגלובלינים) של אנשים שחלו או חוסנו בעבר, אפשר למנוע חלקית את התפתחות המחלה, אם ההזרקה מתבצעת תוך חמישה ימים לאחר החשיפה לנגיף. המחלימים מחצבת מחוסנים מהדבקה נוספת למשך כל חייהם. באוכלוסיות לא-מחוסנות מופיעה החצבת בגלים מדי שנתיים-שלוש, ואז נדבקים המעטים שלא חלו בהתפרצויות הקודמות (ואין רבים כאלה), והילדים שנולדו אחריהן וכבר אין בדמם נוגדים מהאם שמגנים עליהם. על כן, נחשבת החצבת כ"מחלת ילדים". כנראה שתורמות ההנקה לחסיתות הניתנות היא מזערית (אם קיימת בכלל).

נגיף החצבת

בשנת 1954, בדרך ג'ון אנדרס (שזכה באותה שנה בפרס נובל בפזיולוגיה ורפואה על מחקריו בנגיף הפוליו) ותומס פיבלס את הנגיף, מנלת של ילד חולה, ואפיינו אותו. הנגיף סונה Measles virus (MV או MeV) או Rubeola (מהמילה הלטינית rubeus שפירושה "אדמדם"). הצבע מתייחס לצבע הפריחה).

הנגיף MV משתייך לסוג Morbillivirus, ממשפחת נגיפי הפרמיקסו (Paramyxoviruses) שבסדרת Mononegavirales. לסוג זה משתייכים כיום חמישה נגיפים שונים נוספים: CDV הגורם בכלבים למחלת הכלבלבת (Canine distemper); RPV, הגורם למחלת דבר הבקר (Rinderpest); PDV, הגורם למחלה קטלנית בטורפים הימיים (Phocoida) ובעיקר בכלבי הים; CeMV, הגורם למחלה ברדלינאים; PPRV, הגורם למחלה בבקר ובצאן. הדמיון הרב בין נגיף החצבת לנגיף RPV הגורם לדבר הבקר, הוא המקור לטענה,



פריחה אופיינית למחלת החצבת

ימים לפני הופעת הפריחה ועד כארבעה ימים לאחר הופעתה. המערכת החיסונית של הגוף מדוכאת בשבוע הראשון של המחלה.

תסמיני המחלה הראשונים מופיעים לאחר זמן רגילה של כ-7 עד 18 ימים: עלייה בטמפרטורת הגוף, שיעול, אף דולף, דלקת עיניים (עיניים אדומות ו"סגורות" ורגישות לאור, רק בילדים) וקשירות לימפה נפוחות. כמו כן מופיע תסמין אופייני למחלה - כתמים לבנים, דמויי גבישי מלח, בלחיים הפנימיות, המכונים כתמי (או נקודות) קופליק (Koplik's spots). על שם רופא הילדים האמריקני הנרי קופליק, שתואר אותן לראשונה בשנת 1896.

הפריחה האופיינית למחלה מופיעה כשישה ימים לאחר הופעת התסמינים הראשונים, תחילה בראש ובצוואר ולאחר מכן היא מתפשטת לשאר חלקי הגוף. הפריחה נובעת מתגובה של תאי עור מודבקים בנגיף עם תאי T קטלניים וגורמים אחרים של מערכת החיסון, ביניהם נוגדים מסוג IgE (להבדיל מהפריחה של אבעבועות רוח, למשל, המתרחשת כתוצאה מאיחוי תאים מודבקים).

תמותה וסיבוכים של מחלת החצבת

במודעות העולם השלישי, בהן מעריכים את מספר החולים בכ-20-30 מיליון מדי שנה, כתנאים של תזונה לקויה ומחסור בוויטמינים, התמותה השנתית מהמחלה מגיעה ל-1-2 מיליון מתים, רובם הגדול ילדים. שילוב של המחלה ומחסור בוויטמין A גורם לעיוורון - הגורם העיקרי לעיוורון בילדים באפריקה. המצב פחות חמור במדינות המפותחות. כחמישית מהחולים מפתחים סיבוכים בעקבות חצבת, רובם ילדים מתחת לגיל חמש ומבוגרים מעל גיל 20: שלשולים (7-9 אחוז), דלקות באוזן הפנימית (6-10 אחוז), דלקות ריאה (5 אחוז), דלקות מוח

את חשיבותו של פיתוח החיסון למניעת המחלה. כוסר, ג'ון אנדרס וטומס פיבלס בחרו את הנגיף מהפרשות האף של ילד חולה, דייוויד אדמונטון (Edmonston), בשנת 1954, והצליחו להרבותו בתרבויות תאי כליה של אדם. במקביל, הם הצליחו לגדל את הנגיף בתרבויות תאים של עובר תרנגולת, ולאחר כמה מחזורי גדול נוצר זן מוחלש (המכונה זן Enders-Edmonston) שאינו יכול לקיים מחזור שלם בתאי אדם, ולכן יכול לשמש כטרכיב חיסון. כאשר הוא מוזרז לדם (בעקבות הורקה תת-עורית), הוא מתרבה באטיות, מעורר את תגובת מערכת החיסון אך מסולק על-ידיה בתוך ימים אחדים ללא גרימת מחלה.

ב-1963 אושר תרכיב Enders-Edmonston לשימוש. ב-1971 הוא שולב בחיסון המשולש (MMR), יחד עם התרכיבים כנגד נגיפי החזרת, Mumps, והאדמת, Rubella). בישראל, מחורק החיסון המשולש פעמיים לכל הילדים: לראשונה בגיל 13 חודשים, ובפעם השנייה במהלך כיתה א'. פרק הזמן בין שני החיסונים (כחמש שנים) נקבע באופן שרירותי - והוא יכול להיות כל פרק זמן מעבר ל-28 ימים. יעילות כל חיסון היא 95 אחוז. החיסון הכפול מקנה חסינות מהמחלה ללמעלה מ-99 אחוז מהמתחסנים. לאחרונה, הורחב החיסון למרובע (עדיין לא בישראל) עם שילוב החיסון כנגד הנגיף Varicella zoster, הגורם לאבעבועות הרוח ולשלכת חוגרת.

אין לחסן בתרכיב ה-MMR פגעי מערכת חיסון, נשים הרות ונשים המתכוונות להרות בתוך 3 חודשים. כמו כן אין לחסן אנשים האלרגיים למרכיבי החיסון (בעיקר לחלבון ביצה). מספר ימים לאחר החיסון עלולות להתרחש תופעות לוואי: עלייה בטמפרטורת הגוף (17 אחוז), התקפי חום (1 מ-3,000), פריחה קלה, ירידה בכמות הטסיות והתנפחות של קשריות הלימפה (5 אחוז). קיימות תופעות לוואי נוספות, נדירות הרבה יותר. החיסון המרובע גרם למספר כפול של תופעות לוואי (התקפי חום) יחסית לחיסון באותו יום בשני התרכיבים בנפרד, לכן השעה בינתיים ה-FDA את ההמלצה לעבור לתרכיב המרובע.

בארץ, החלל במתן חיסון ה-MMR בשנת 1967, בקרב כל אוכלוסיית הילדים בגיל 12-13 חודשים. ב-1990 הוספה מנת החיסון השנייה דרך בתי הספר (בכיתה א'). בשנים 1991 ו-1992 נעשו השלמות (שוב) דרך בתי הספר) של מנת החיסון השנייה לכל הילדים ילידי 1978 ואילך.

לפני הנהגת החיסון, עמד מספר החולים בארץ על 7,700 למיליון תושבים (נכון ל-1967, השנה בה החלו לחסן). המספר ירד ל-40 למיליון בשנת 1979, ובשנת 2001 ל-3 מקרים למיליון בלבד.

הטיפול בחצבת, בחולים ובנחשפים לנגיף

למרות שמסורות היום מספר תרופות כנגד נגיפים, לאף אחת מהן אין פעילות נגד מחלת החצבת.

הטיפול היחיד האפשרי הוא בידוד, להקטנת מספר הנחשפים לנגיף, וטיפול תומך והקלת התסמינים: מתן נוזלים, הורדת טמפרטורת הגוף (רצוי לא עם אספירין, בגלל הסיכון הנמוך לתסמונת ריי), עמעום האור ומכשיר אדים להקלת השיעול. במקרים של חולים עם תת-תזונה ניתן גם לתת ויטמין A.

מומלץ לחסן בחיסון פעיל (MMR) כל מי שנחשף לחולה חצבת ולא חלו או חוסנו פעמיים בעבר עד 3 ימים לאחר החשיפה (למעט נשים הרות ומדוכאי חיסון). מתן טוגנים (אימונוגלובלינים) שמקורם באנשים שחוסנו או חלו בחצבת, לילדים עד גיל חצי שנה ולאנשים שלא חלו או חוסנו פעמיים כנגד הנגיף ושנחשפו לחולי חצבת, עד ששה ימים לאחר החשיפה, עשוי למנוע או להפחית את חומרת המחלה שתפתח.

הסיבות למגיפה הנוכחית

קיום הנגיף בבני-אדם בלבד והנחיות שלטונות הבריאות במדינות המערב לשני חיסונים לכל הילדים בתרכיב ה-MMR, היו אמורים לגרום לכך שמחלת החצבת תיעלם, כמעט לחלוטין, לפחות במדינות המחסנות. אלא שבכל המדינות האלו קיימות אוכלוסיות המסורבות להתחסן, מסיבות שונות ומגוונות: דתיות, צמחונות, השאיפה לטבעיות ואף בשל חוסר אמון במערכת. כל עוד כמות הלא מתחסנים קטנה, עצם היותם מוקפים באוכלוסייה מחוסנת, מגינה עליהם מפני הדבקות במחלה. אך ברגע שכמותם היחסית עולה ושיש להם קשרים עם אוכלוסיות לא מחוסנות ברחבי העולם, הם מהווים אוכלוסיית מטרה להתפרצות מגיפה (כשהמקור הוא ויראלי) וכתוצאה מכך, גם מהווים סיכון לאלה שאינם מחוסנים (מסיבות בריאותיות שהוזכרו קודם) באוכלוסייה המחסנת.

לגבי חיסון ה-MMR, נוצרה בעיה ייחודית עקב פרסום מאמר בשנת 1998 של הרופא האמריקאי אנדרו וויקפילד (Andrew Wakefield) 12-1 מעמיתיו בעיתון הרפואי Lancet, שטען כי החיסון המשולש גרם לעלייה במספר האוטוטיסטים באוכלוסייה. פרסום זה, שהתבסס על 12 ילדים בלבד, גרם לירידה דרסטית (25 אחוז) באחוז המתחסנים. אף שנמצא שמניעיו של ויקפילד לפרסום המאמר היו לא ראויים, שמאו נערכו מחקרים נוספים ששללו את הטענה הזו מכל וכל ושמרבית מחברי המאמר המקורי חזרו בהם - עדיין יש כאלה הנצמדים לטענה המקורית וממשיכים לסרב לחסן את ילדיהם.

כל עוד הפרטים שאינם מחוסנים הם בודדים ומפוזרים בתוך האוכלוסייה מחוסנת, הסיכון של פרטים אלה לחלות הוא נמוך, כי אין למעשה מי שיעביר להם את הנגיף. אך בקבוצות אוכלוסייה במבדרות מהשאר, שבהן מרבית האנשים אינם מחוסנים, המצב שונה בתכלית. הגעה של חולה/נשא לאוכלוסייה זו עלולה לגרום להתפרצות, כפי שאכן קרה בהתפרצות הנוכחית, שתתואר בהמשך. הבעיה אינה רק בישראל, עם קבוצות אוכלוסייה

במבדרות בתוך עצמן ללא קשר לאוכלוסייה הכללית, באוכלוסייה החרדית (בה התפרצה המגיפה הנוכחית) והפוזר הברואית (בה התרחשה המגיפה הקודמת בשנים 1990/1), אלא בכל ארצות המערב. גם במדינת אירופה פוזרות אוכלוסיות במבדרות שאינן מתחסנות של יהודים חרדים, צוענים נודדים ואחרים, שמדי פעם מתפרצות בהן מגיפות של מחלות זיהומיות שכמעט ואינן קיימות באוכלוסייה הכללית המחסנת.

המגיפה הנוכחית

המגיפה הנוכחית החלה בסוף אוקטובר 2007 כשלחתונה גדולה במגור החרדי בירושלים, הגיעו גם שני תיירים מאנגליה, שהפיצו נגיף חצבת. התיירים פיתחו את התסמינים האופייניים למחלה ימים מספר לאחר החתונה. מאות מאורחי החתונה ובני משפחותיהם לקו במחלה, רובם במחוז ירושלים (בשכונות החרדיות של ירושלים, רמת בית שמש ובית-ר' עליית) ומהם התפשטה המחלה גם לאזורים אחרים בארץ והגיעה אף לקבוצות נוספות באוכלוסייה שאינן במגור החרדי (ביניהם עובדים של מערכת הבריאות שמסיבות שונות לא היו מחוסנים). למשרד הבריאות דווח (נכון למאי 2008) על 1,409 חולים, וסבורים שהיו מקרים רבים נוספים שלא דווחו. 13 אחוז מהחולים אישפו. 90 אחוז מהם לא היו מחוסנים כלל.

עם זאת, ההתפרצות העלתה גם בקרב אותם חלקים מהמגור החרדי שסרבו להתחסן עד כה את המודעות לחשיבות החיסונים ומאות מהם הגיעו ללשכת הבריאות האזורית כדי להתחסן.

לסיכום

אנו נמצאים היום בשלבי מגיפת חצבת שבהחלט יכולה הייתה להמנע, או לקטן בהיקפה, אילו היו מצליחים להגביר את המודעות לחיסונים במגורים המסורבים להתחסן ולהשלים במידת האפשר את החיסונים באוכלוסיות אחרות, ובמיוחד בקרב עובדי מערכת הבריאות. יתכן שהמגיפה עצמה תגרום להגברת המודעות ולהתחסנות, אך זה עדיין לא מספיק. חצבת היא מחלה מסוכנת שרצוי מאוד להימנע ממנה (ומהסיכונים שבעקבותיה) על-ידי קבלת החיסון המשולש הנגיפי. ארגון הבריאות העולמי הגדיר את החצבת כמחלה הנגיפית השלישית (לאחר שהוכחדה מחלת האבעבועות השחורות ומחלת הפוליו נמצאת בדרך להכחדה) - לפחות בארצות בהן מחסנים. לפי המצב הנוכחי, המחלה רחוקה מהכחדה.

ד"ר דרור בר-ניר, המחלקה למדעי הטבע והחיים, האוניברסיטה הפתוחה

The natural history of measles
J. H. M. Axton
<http://archive.lib.msu.edu/DMC/African%20Journals/pdfs/Journal%20of%20the%20University%20of%20Zimbabwe/vol7n2/juz007002003.pdf>